

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina**



**TESIS DOCTORAL**

**Diferencias en función del sexo en el pronóstico del infarto  
agudo de miocardio**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**María Jesús Valero Masa**

**Directores**

**Manuel Martínez-Sellés**  
**Francisco Jesús Fernández-Avilés**

**Madrid 2018**



# **DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DEL SEXO EN EL PRONÓSTICO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**

María Jesús Valero Masa

FEBRERO 2017

Directores:

Manuel Martínez-Sellés

Francisco Jesús Fernández-Avilés

*A mis padres, a los que debo toda mi  
carrera y mis logros hasta el día de hoy.*

## **Agradecimientos**

A mi familia, que siempre me han apoyado en la carrera de medicina, en especial a mis padres, ya que sin ellos no hubiera podido dedicar a los estudios el tiempo necesario.

A Manuel, trabajador incansable, por toda la ayuda y confianza depositada en mí.

A Manu, por la paciencia infinita que ha demostrado durante el tiempo dedicado y por los ánimos.

A los mejores compañeros: Vane, Leo y Hugo, que siempre me han mostrado el apoyo y cariño cuando lo he necesitado y cuando no.

A Felipe y a Jesús con los que he compartido tardes trabajando y también la satisfacción de los logros obtenidos.

Al Servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón, que nos ofrece la oportunidad y el soporte para iniciarnos en el mundo de la investigación.

## **Índice:**

### **1. Resumen**

#### **1.A. Abstract**

#### **1.B. Resumen**

### **2. Justificación**

### **3. Antecedentes:**

#### **3.1. Generalidades del IAM**

#### **3.2. Pronóstico tras el IAMCEST**

#### **3.3. Influencia del sexo en la patología cardiovascular**

#### **3.4. Influencia del sexo en el pronóstico del IAMCEST**

### **4. Hipótesis**

### **5. Objetivos**

### **6. Métodos**

### **7. Resultados**

### **8. Discusión**

### **9. Conclusiones**

### **10.Bibliografía**

### **11.Anexos**

## 1.A. ABSTRACT

**Aim.** Several studies have shown that, after an acute myocardial infarction, women have worse prognosis than males, both short and long term. However it is not clear if female gender is an independent predictor of an increased mortality risk, or if this is due to other factors, such as a higher cardiovascular risk or a more elevated age at the time of presentation. Our aim is to review the different physiopathology in the cardiovascular disease between men and women and to analyze sex influence in the prognosis of these patients.

**Methods.** For developing our investigation, we built a retrospective register called DIAMANTE (*Descripción del Infarto Agudo de Miocardio: Actuaciones, Novedades, Terapias y Evolución* - Description of Acute Myocardial Infarction: Management, New Therapies and Evolution), which included all patients admitted to the Coronary Intensive Care Unit of the Gregorio Marañón General Hospital (Madrid, Spain), a primary PCI-capable tertiary centre offering service “24/7”, between January 2010 and April 2015.

All the patients were 18 years of age or older and they had a STElevated Myocardial Infarction diagnosis performed by a cardiologist, according to the presence of chest pain and current ST-segment elevation criteria, treated with reperfusion therapy (mainly primary PCI but also pharmacological fibrinolysis, with fibrin-specific agent tenecteplase). We excluded patients with more than 24h from the onset of the symptoms, out-of hospital cardiac arrest patients and subjects who required endotracheal intubation prior to hospital arrival; and patients with non-obstructive coronary artery disease and no evidence of cardiac emboli as the cause of the STEMI (e.g. Tako-Tsubo Syndrome or coronary vasospasm). We registered variables during admission, related to the events in the first 30 days after discharge and until the end of the follow-up.

**Results.** From 1111 patients, 258 (23,2%) were women. Compared with men they presented higher risk profile with older age ( $70,1 \pm 14,4$  years vs.  $62,3 \pm 13,4$ ,  $P < 0,001$ ), more cardiovascular risk factors (except smoking), more frequent anemia, longer time from symptoms onset to hospital arrival ( $5,2 \pm 4,1$  vs.  $4,2 \pm 3,7$  hours), higher Killip class classification on admission ( $1,6 \pm 1,1$  vs.  $1,4 \pm 0,8$ ), fewer complete revascularizations (175 [67,8%] vs. 662 [77,9%]), and higher inhospital mortality (26 [10,1%] vs. 34 [4,0%]); all p values  $< 0,003$ . At discharge, women received less frequently angiotensin-converting enzyme inhibitors than men (189 [81,1%] vs. 702 [85,8%],  $p = 0,045$ ) and presented more complications (bleeding, infection, stent thrombosis, MI, CHF, arrhythmias) during the first month after discharge (10,5% vs. 4,5%,  $p < 0,001$ ), and higher long-term mortality (hazard ratio 1,6, 95% confidence interval 1,1-2,2). However, after adjusting by age, most of the differences disappeared, and sex was not an independent factor of inhospital (odds ratio 1.71, 95% CI 0,97-2,99) nor long-term mortality (hazard ratio 1,0; 95% confidence interval 0,7-1,5).

**Conclusions:** In patients with acute STElevated Myocardial Infarction the association of female sex with poor prognosis is mainly explained by age (and a higher prevalence of risk factors at the time of the event). Sex is not an independent prognostic factor.

## 1.B. RESUMEN

**Objetivo:** varios estudios han demostrado que, tras un infarto agudo de miocardio, las mujeres tienen peor pronóstico que los varones tanto a corto como a largo plazo. Sin embargo, no está claro si el sexo femenino es un predictor independiente de mortalidad o en realidad su relación se trata de otros factores asociados, como factores de riesgo cardiovascular o mayor edad de presentación. Nuestro objetivo es revisar las diferencias en la patología cardiovascular entre hombres y mujeres y analizar la influencia del sexo en el pronóstico del infarto agudo de miocardio, siendo nuestro objetivo primario la mortalidad por cualquier causa a corto y largo plazo.

**Método:** para llevar a cabo la investigación, se realizó un registro retrospectivo que denominamos DIAMANTE (Descripción del Infarto Agudo de Miocardio: Actuaciones, Novedades, Terapias y Evolución) en el que se incluyeron todos los pacientes que fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, centro hospitalario terciario con capacidad de realizar angioplastia primaria 24 horas al día los 7 días de la semana, desde Enero de 2010 a Abril de 2015. Todos los pacientes incluidos fueron mayores de 18 años y diagnosticados de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del ST por un cardiólogo según los criterios actuales, independientemente del tratamiento recibido (terapia de reperfusión urgente, sobre todo angioplastia coronaria transluminal primaria y fibrinólisis farmacológica con tenecteplasa). Se excluyeron pacientes con infarto de miocardio evolucionado (más de 24 horas), parada cardíaca extrahospitalaria o intubación extrahospitalaria, así como aquellos en los que la causa del evento no fue obstrucción coronaria o émbolo (es decir, se excluyeron síndrome de Tako-Tsubo y vasoespasmos). Se recogieron variables relacionadas con la evolución durante el ingreso y los



eventos durante los 30 días tras el alta, y se realizó seguimiento de los pacientes hasta finalizar el estudio.

**Resultados.** De los 1111 pacientes incluidos, 258 (23,2%) fueron mujeres. Al comparar las mujeres con los hombres, éstas presentaron un perfil de riesgo cardiovascular más elevado, mayor edad en el momento de presentación ( $70,1 \pm 14,4$  años vs.  $62,3 \pm 13,4$ ,  $P < 0,001$ ), mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (excepto tabaco), de anemia, mayor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el momento de llegada al hospital ( $5,2 \pm 4,1$  horas vs.  $4,2 \pm 3,7$ ), una graduación en la clasificación de Killip más elevada ( $1,6 \pm 1,1$  vs.  $1,4 \pm 0,8$ ), menos revascularización completa (175 [67,8%] vs. 662 [77,9%]), y mayor mortalidad intrahospitalaria (26 [10,1%] vs. 34 [4,0%]); en todos los casos  $p < 0,003$ . En el momento del alta, las mujeres recibieron con menos frecuencia tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que los hombres (189 [81,1%] vs. 702 [85,8%],  $p = 0,045$ ) y presentaron más complicaciones (sangrado, infección, trombosis del stent, reinfarto, insuficiencia cardíaca, arritmias) en el primer mes tras el alta (10,5% vs. 4,5%,  $p < 0,001$ ), así como mayor mortalidad a largo plazo (hazard ratio 1,6, intervalo de confianza del 95% 1,1-2,2). Sin embargo, tras ajustar por edad, la mayor parte de las diferencias desaparecieron, no siendo el sexo un factor de riesgo independiente de mortalidad a corto (odds ratio 1,71, intervalo de confianza del 95% 0,97-2,99) ni a largo plazo (hazard ratio 1,0, 95% intervalo de confianza 0,7-1,5).

**Conclusiones.** En pacientes con Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del ST la asociación del género femenino con un peor pronóstico queda explicado por la diferencia de edad. El sexo no es un factor pronóstico independiente en la mortalidad.

## **2.JUSTIFICACIÓN**

La mortalidad de las mujeres tras el infarto de miocardio es mayor que la de los hombres. Esto ha llevado a asumir que el ser mujer es un factor de riesgo de mortalidad tras el infarto agudo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la enfermedad cardiovascular en mujeres aparece aproximadamente una década más tarde que en los varones, con mayor carga de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión, dislipemia) y más comorbilidad.

Por otro lado, previo a la menopausia, el sexo femenino es un factor de protección frente a la enfermedad cardiovascular, lo que ha llevado a que las mujeres estén menos representadas en los estudios. Además, las mujeres son frecuentemente tratadas de forma menos agresiva que los varones.

Al interpretar el género femenino como factor independiente de mal pronóstico, se hace menor incidencia sobre los factores de riesgo cardiovascular, factores controlables y que van ligados a una mayor edad. Incluso se ha visto que las mujeres con más factores de riesgo, tienen menopausias más precoces, y no al revés, por lo que una intervención más agresiva sobre estos factores tendría un importante efecto beneficioso. A pesar de las evidentes diferencias entre sexos, en las guías de práctica clínica actualmente vigentes no se recoge ninguna recomendación acerca de diferencias en el manejo entre ambos sexos.

Por ello hemos decidido recoger datos en nuestra propia cohorte de pacientes, con un tratamiento realizado a ambos sexos muy homogéneo, una población actual que incluye un rango amplio de edad, con terapias ajustadas a las guías de práctica clínica.

El interés de este estudio radica en valorar si el sexo es o no un factor pronóstico independiente en la mortalidad del infarto agudo de miocardio, como algunos estudios previos sugieren, y enfatizar en la importancia de intensificar el control de los factores de riesgo cardiovascular y de otros determinantes del pronóstico.

### **3.ANTECEDENTES**

#### **3.1. Generalidades del infarto agudo de miocardio:**

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte a nivel mundial(1), representando según la Organización Mundial de Salud el 32% de las causas de muerte y el 45% de las muertes sin causa comunicada, en el caso de las mujeres el 34% tienen esta etiología(2). En cuanto a las muertes de causa isquémica coronaria, los datos publicados en el 2016 fueron 16% en ambos sexos (figura 1).

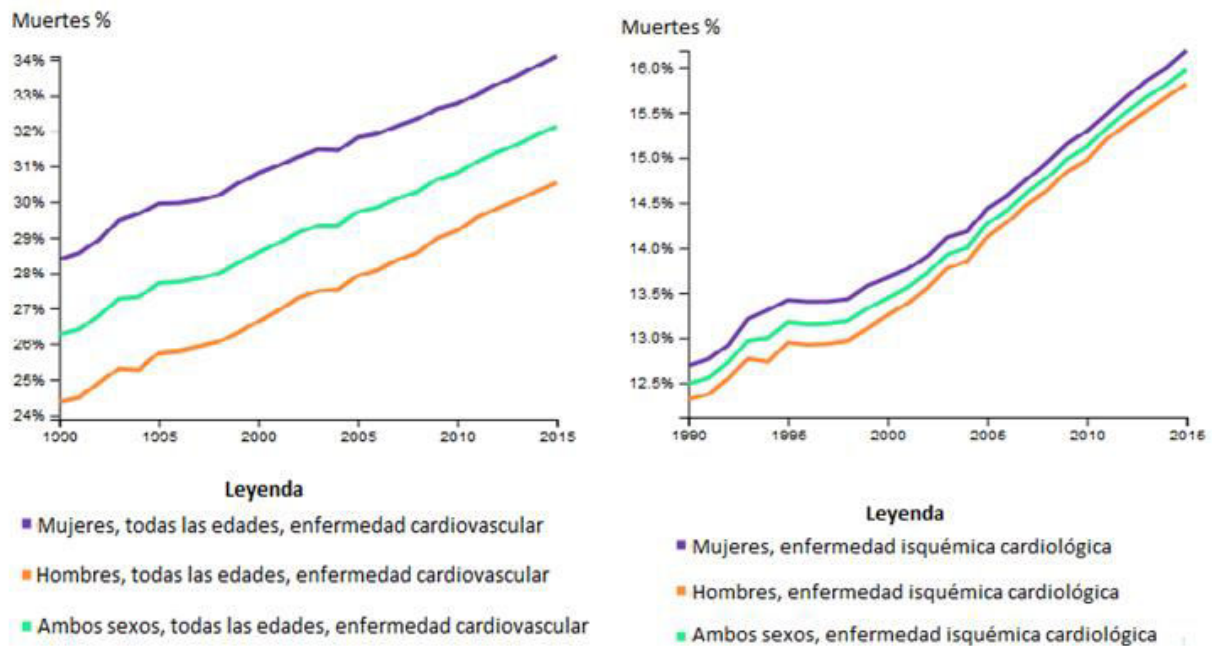
La enfermedad cardiovascular es una de las enfermedades más comunes y costosas en el mundo industrializado. Hasta hace unos años, ha sido considerada como una enfermedad más relacionada con el sexo masculino, algo muy cuestionado hoy en día (3).

El término de infarto agudo de miocardio se usa cuando tenemos evidencia de necrosis miocárdica en el contexto de isquemia aguda. Para ello, los criterios requeridos son aumento y/o bajada de marcadores de necrosis miocárdica (preferiblemente troponina T cardíaca) con al menos un valor por encima del percentil 99, y además presencia de una de las siguientes situaciones: síntomas de isquemia, cambios de nueva aparición en el segmento ST y onda T o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición, desarrollo de ondas Q patológicas, evidencia mediante técnicas de imagen de pérdida de miocardio viable o nueva alteración de la contractilidad regional o la existencia de trombo intracoronario en la angiografía o en la autopsia (4). El infarto de miocardio puede aparecer como la primera manifestación de enfermedad coronaria, o ocurrir repetidas veces en pacientes con enfermedad coronaria establecida. Según la Organización Mundial de la Salud, se define por síntomas, anomalías en el electrocardiograma y elevación de marcadores de daño miocárdico(5). Gracias a las nuevas técnicas con marcadores ultrasensibles, cada vez se diagnostican infartos con menor afectación miocárdica, y dado que el manejo de estos pacientes ha mejorado significativamente, la

mortalidad y la cantidad de necrosis cardiaca ha disminuido. En el año 2000 se realizó la primera *Task Force for the Definition of Myocardial Infarction*, pero hasta el segundo consenso en 2007 no se redactó la primera definición universal de infarto de miocardio y la primera clasificación de los diferentes tipos de infarto(6). Aunque lo más frecuente dentro del infarto es que se produzca por una causa primaria de isquemia miocárdica (placa rota o trombo intraluminal), el daño puede producirse por otros motivos, como un desequilibrio entre los aportes y los requerimientos de oxígeno, al igual que también puede aparecer elevación de marcadores en contexto diferente al del infarto, por otra necrosis no isquémica (ej: contusión), o indeterminado, como la miocardiopatía de stress o Takotsubo o la insuficiencia cardiaca.

El Infarto Agudo de Miocardio Con Elevación del ST(IAMCEST) es un síndrome clínico definido por síntomas característicos de isquemia asociados a elevación persistente del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) y liberación de marcadores de necrosis miocárdica (7). El bloqueo de rama izquierda de nueva presentación es poco frecuente, pero interfiere en el análisis del ST, por ello en el contexto de infarto se considera equivalente a elevación del ST.

En Europa mueren unos 4 millones de personas cada año por enfermedad cardiovascular, lo que representa el 45% del total de la mortalidad. De entre ellas 1,8 millones son debido a enfermedad coronaria, siendo el 49% mujeres(8). Sin embargo, esta mayor mortalidad cardiovascular en las mujeres no se refleja a edades más tempranas, muriendo más hombres que mujeres por debajo de los 75 años (0,9 millones de hombres frente a 0,5 millones de mujeres al año) y menos de la mitad mujeres que hombres por debajo de los 65 años(9). La incidencia de la enfermedad cardiovascular es mayor en hombres que en mujeres en el rango de edad entre los 30 y los 50 años, y mayor en mujeres postmenopáusicas que premenopáusicas.



**Figura1. Mortalidad enfermedad cardiovascular y cardiopatía isquémica entre 1990 y 2016 (adaptado de Global Burden Disease 2016(2))**

La epidemiología de la enfermedad coronaria ha cambiado en las últimas décadas. Aunque la mortalidad ha bajado en los últimos 40 años, continúa siendo la causa de un tercio de las muertes en los mayores de 35 años (1). En Estados Unidos, se estima que el 50% de los varones y un tercio de las mujeres de mediana edad desarrollarán alguna manifestación de enfermedad coronaria a lo largo de su vida(10).

Los factores de riesgo mayores relacionados con el infarto agudo de miocardio y la enfermedad coronaria son la hipertensión arterial, el tabaco, la dislipemia y la diabetes melitus. Un metaanálisis (11)de 14 estudios randomizados demostró que entre el 80 y el 90% de los pacientes con enfermedad coronaria presentan alguno de los factores de riesgo clásicos, por lo que pese a que hay que investigar componente genético y otras causas, la educación en los hábitos cardiosaludables y el tratamiento agresivo de los factores de riesgo son el pilar fundamental en la prevención de la enfermedad cardiovascular. También se han relacionado la obesidad, la ingesta de alcohol, la inactividad física y la historia familiar de cardiopatía isquémica precoz. No sólo eso, los factores de riesgo no sólo aumentan la probabilidad de padecer un

infarto, sino se ha visto que a mayor número de factores de riesgo, la mortalidad intrahospitalaria es mayor (12).

El tratamiento del IAMCEST debe ir orientado a una revascularización precoz. En la mayoría de los pacientes, existe un retraso de entre 1.5-2h desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital (13). Estos tiempos son más largos en mujeres, probablemente porque uno de los factores asociados es la presentación con síntomas diferentes a dolor en el pecho. Se ha descrito que mientras que la presentación más típica en los varones consisten en opresión torácica con irradiación al brazo izquierdo y diaforesis, en mujeres son más frecuentes síntomas atípicos, como náuseas y emesis, dolor en cuello, espalda y mandíbula (14). Los pacientes con síntomas de isquemia deben ser trasladados al hospital en ambulancia, ya que 1 de cada 300 pacientes trasladados en vehículo privado sufren parada durante el camino(7). Una vez establecido el primer contacto médico, el tiempo objetivo debe ser menor de 90 minutos antes de reperfundir la arteria, en caso de que haya opción de trasladar a un centro con capacidad de angioplastia dentro de dicho tiempo. En caso de encontrarse en centros que no dispongan de ella, se trasladarán si se puede realizar antes de 120 minutos y siempre que hayan pasado menos de 12-24 horas desde los inicios de los síntomas y, si no es posible cumplir estos tiempos, se realizará fibrinólisis como terapia de elección de reperfusión, administrándola en los primeros 30 minutos tras el contacto médico(15)(16). En caso de fibrinólisis no exitosa, estaría indicada la realización de angioplastia de rescate y, en caso de reperfusión con fibrinólisis, se debe realizar en las siguientes 3-24 horas(17).

La cirugía de revascularización coronaria puede estar indicada en el IAMCEST en casos en los que la anatomía coronaria no sea favorable para la angioplastia primaria o ésta no sea posible, cuando el área miocárdica en riesgo sea muy extensa o en el contexto de shock cardiogénico; o bien en caso de complicaciones mecánicas que requieran reparación quirúrgica

(18). En casos de angioplastia fallida, el beneficio de la cirugía en dicho momento es muy dudoso, ya que los tiempos se prolongan y el riesgo de la intervención es muy elevado. Si el paciente presenta enfermedad multivaso, la estrategia tras la angioplastia primaria debe individualizarse en cada caso por un equipo de cardiólogos especializados.

Además de las terapias de reperfusión específicas, los pacientes con IAMCEST deben recibir tratamiento de doble antiagregación plaquetaria, con ácido acetil salicílico y bloqueantes del receptor P2Y<sub>12</sub> lo antes posible previo a la coronariografía, así como anticoagulación por vía parenteral (19). La doble antiagregación consiste en ácido acetil salicílico en una dosis de carga de 150 ó 300 mg (u 80 ó 150 mg si intravenoso), seguido por 75mg ó 100 mg de mantenimiento, más un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub>, siendo de preferencia el ticagrelor o el prasugrel (20). En el estudio TRITON-TIMI (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel Trombolysis in Myocardial Infarction*), se comparó clopidogrel frente a prasugrel, asociándose con reducción de eventos isquémicos, aunque a costa de un mayor riesgo de sangrado(21), por lo que está contraindicado en pacientes con antecedentes de ictus y no está recomendado en mayores de 75 años. No hubo diferencias en mortalidad. El estudio PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) comparó ticagrelor con clopidogrel, concluyendo una reducción de eventos isquémicos al año, sin un aumento del riesgo de sangrado, y una tendencia a la disminución de la mortalidad de causa cardiovascular, aunque no significativa (22). En caso de pacientes con antecedentes de ictus hemorrágico o enfermedad hepática moderada-severa, no se recomienda el empleo estos antiagregantes, sinno del clopidogrel. Respecto a la anticoagulación, se recomienda utilizar a dosis plena de heparina no fraccionada a todos los pacientes con IAMCEST (85 UI/kg, o 50-70 UI/kg en caso de que se vaya a utilizar un inhibidor de GP IIb/IIIa) en el momento del cateterismo.

### 3.2. Pronóstico tras el IAMCEST

Las personas que han sufrido un infarto, tienen mayor probabilidad de presentar eventos cardiovasculares en el seguimiento en comparación con las que no lo han presentado. En el primer año tras el IAMCEST, la mayor parte de las muertes ocurren en los primeros días, y puede ser reducida con un tratamiento temprano (23). A los 30 días post-infarto, la mortalidad está determinada principalmente por shock cardiogénico, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, complicaciones mecánicas o reinfarto. En los últimos años la mortalidad intrahospitalaria ha bajado progresivamente(24)(25), principalmente debido a las mejoras en las terapias de reperfusión, el uso de la aspirina, de los betabloqueantes y de las estatinas(26) en series seleccionadas. La mortalidad del IAMCEST entre los pacientes tratados con angioplastia primaria en los primeros 7 días se sitúa en torno el 3%, ascendiendo al 7% aproximadamente al año(27). En los estudios aleatorizados, la mortalidad encontrada es menor que en los registros, lo que se explica porque en los ensayos clínicos se suele seleccionar una población de menor riesgo y la elección de las terapias así como la adhesión al tratamiento es mayor en éstos. La mortalidad varía en función de la terapia utilizada, como es de esperar. Estudios de hace más de 20 años demostraron una clara reducción de la mortalidad con la terapia de revascularización urgente (28). Así, con tratamiento conservador a los 30 días la mortalidad se sitúa en torno al 13% y con angioplastia primaria o fibrinólisis baja al 3-5%(29).

El descenso de la mortalidad en los últimos 20 años no sólo se debe a la mayor utilización de terapias de reperfusión, sino también a una reducción del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la revascularización y un descenso en la edad media de presentación del infarto (probablemente debido a una mayor prevalencia de los factores de riesgo), entre otros (30). Además de la mortalidad, otros importantes eventos tras el infarto incluyen la aparición de ictus, reinfarto, insuficiencia cardíaca y sangrado. En el estudio HORIZONS-AMI(*Harmonizing*



*Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*), a los 30 días el 1% de los pacientes presentaron ictus, el 2% reinfarto y en torno al 4% sangrado mayor (31). La rehospitalización tras el infarto de miocardio ocurre entre el 17 y el 25% en los primeros 30 días, aunque el 30% de los reingresos no son debidos a causa cardiovascular (32). Las principales causas de reingreso son cardiopatía isquémica, síntomas respiratorios e insuficiencia cardiaca, aunque sólo el 42,6% se relacionaron claramente con el infarto. Los factores que se relacionan con un mayor riesgo de reingreso son la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia, una clasificación más alta en la escala de Killip, una estancia más prolongada en el ingreso índice y la aparición de alguna complicación durante la angiografía (32) (Tabla 1).

**Tabla 1. Principales causas y factores de riesgo de reingreso tras el infarto agudo de miocardio.**

<i>Causas de reingreso</i>
Cardiopatía isquémica
Insuficiencia cardiaca
Síntomas respiratorios
<i>Factores de riesgo</i>
Diabetes Melitus
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Anemia
Clasificación Killip III-IV al ingreso
Estancia prolongada en el ingreso índice
Complicaciones en la coronariografía

En cuanto a pronóstico a largo plazo, al igual que a corto plazo la mortalidad ha disminuido de forma significativa. En una revisión del pronóstico a largo plazo previo a 1980 que incluyó un registro de más de 14.000 pacientes, la mortalidad a 5 años ascendía hasta el 28% (33). Si comparamos el IAMCEST con el infarto sin elevación del segmento ST, mientras que el primero presenta una clara mayor mortalidad a corto plazo, ésta se equipara a largo plazo (34). La incidencia de muerte súbita en el infarto de miocardio, ocurre principalmente en el

primer año, ocurriendo el 50% en el primer año y el 25% en los 3 primeros meses. El principal determinante de muerte súbita a largo plazo es la fracción de eyección del ventrículo izquierdodisminuida, situando en 35% el punto de corte que marca un riesgo suficientemente elevado como para plantearse implante de un desfibrilador automático (35).Otros eventos de interés a largo plazo, son la presencia de angina, la aparición de ictus y de reinfarto(36) (Tabla 2). La aparición de angina al año está presente hasta en un 22% de los pacientes(37),siendo factores de riesgo para su presentación tras el infarto la raza distinta a blanca y la aparición del infarto a edades más jóvenes, y representando un indicador de mayor riesgo de reingreso(38).Volviendo de nuevo al estudio HORIZONS-AMI, a los 3 años la prevalencia de ictus y de reinfartofue de 1.5% y 6% respectivamente (39).

El pronóstico para todos los pacientes no es el mismo. Se han desarrollado varios scores para estimar el riesgo. En el estudio GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), las variables que determinaban el pronóstico fueron edad, frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, creatinina plasmática, insuficiencia cardiaca congestiva, parada cardiaca en el ingreso, desviación del segmento ST y la elevación de marcadores de daño miocárdico(40).

Por tanto, los pacientes que han experimentado un infarto tienen un aumento de mortalidad, así como mayor riesgo de sufrir un nuevo evento cardiovascular, y el riesgo varía en función de los factores de riesgo de cada individuo.

**Tabla 2. Principales factores determinantes del pronóstico tras un IAM.**

<i>Determinantes de mortalidad a corto plazo</i>
Shock cardiogénico
Muerte súbita
Complicaciones mecánicas
Reinfarto
<i>Predictores de mortalidad a los 6 meses</i>
Edad avanzada (incremento a mayor edad)
Infarto de miocardio previo
Frecuencia cardiaca elevada
Aumento de creatinina
No realización de angioplastia primaria intrahospitalaria
Presencia de insuficiencia cardiaca
<i>Determinantes muerte súbita a largo plazo</i>
Fracción de eyección <35%

### **3.3. Influencia del sexo en la patología cardiovascular.**

La enfermedad cardiovascular se desarrolla unos 7-10 años más tarde en las mujeres que en los hombres pero es también la primera causa de mortalidad en este sexo(41).

El perfil cardiovascular entre sexos es distinto. Mientras más mujeres se incluyen en los estudios, más se amplían nuestros conocimientos. La hipertensión aumenta con la edad, independientemente del sexo o de la raza. La presión arterial diastólica tiende a ser ligeramente más baja en mujeres que en varones a cualquier edad. Sin embargo la presión arterial diastólica aunque en edades tempranas es menor en mujeres, esta relación se invierte a partir de la sexta década de la vida. Por encima de los 60 años encontramos más mujeres hipertensas que varones, alcanzando el pico en las mujeres afroamericanas de más de 75 años, en las que la prevalencia asciende al 75% (42). Entre el 5 y el 10% de las hipertensiones arteriales son de causa secundaria. Dentro de ellas, las causas difieren entre ambos sexos, siendo más frecuente estenosis de la arteria renal por fibrodisplasia, que es más frecuente en mujeres, hipertensión arterial secundaria al uso de anticonceptivos, preeclampsia y vasculitis.

Respecto otras patologías cardiovasculares, por su alta prevalencia destaca la insuficiencia cardiaca. Aproximadamente el 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca son mujeres pero, al comparar ambos sexos, aparecen diferencias en etiología, expresión, evolución e incluso respuesta al tratamiento (43). La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada es más frecuente en mujeres que en varones(44). Independientemente de la etiología, las mujeres tienen mejor supervivencia y menos muerte súbita, sin embargo, tienen peor calidad de vida en niveles equivalentes de disfunción ventricular. A pesar de que las mujeres suponen la mitad de los casos de insuficiencia cardiaca, sólo están representadas en los estudios el 20%, por lo que aún queda un amplio campo por investigar.

En la cardiopatía isquémica, algunos estudios han sugerido que el ser mujer constituye un factor de riesgo de mortalidad durante el ingreso tras un infarto(45). Muchos datos

demuestran que tanto la fisiología como la patología en varones y mujeres es diferente, identificándose receptores tanto para estrógenos como progesterona y testosterona en endotelio y en el músculo liso de varios sistemas vasculares de humanos y otros mamíferos (46). Células progenitoras endoteliales derivadas de la médula ósea tienen un papel importante en la reparación vascular, y los estrógenos aumentan los niveles de éstas mediante mecanismos antiapoptóticos(47)(48). Esto puede explicar, en parte, el que las mujeres comiencen a presentarenfermedad cardiovascular 10 años más tarde que los varones de media, cuando su capacidad reparadora ha desaparecido.

La disminución del número de receptores para estrógenos se ha asociado con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (49). Los receptores de los estrógenos se encuentran a nivel del núcleo, y se han descrito dos tipos:  $\alpha$  y  $\beta$ , el primero se describió a finales de 1950 y el segundo no fue descrito hasta 1997, a raíz de un caso de un varón de 31 años con mutación a este nivel y enfermedad coronaria precoz (50). Mutaciones en el receptor $\beta$  también se han relacionado con calcificación arterial coronaria en mujeres pre y postmenopáusicas (51). Los receptores de la progesterona se han relacionado con la proliferación del músculo liso(52). El óxido nítrico es un potente vasodilatador y relajante de las células del músculo liso. Los estrógenos, al unirse a su receptor del músculo liso, aumentan la formación de inositol trifosfato, que estimula la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, que se une a la calmodulina y activa la sintasa endotelial de óxido nítrico, aumentando la producción de óxido nítrico.

Mientras que la mortalidad e incidencia de las enfermedades cardiovasculares ha descendido en los últimos 40 años, entre las mujeres jóvenes se ha mantenido en situación estacionaria desde hace 15 años(53). Inicialmente se achacó a las diferencias en el tratamiento recibido y a la menor inclusión de las mujeres en los estudios, pero posteriormente ha ido

quedando más claro que hay diferencias más allá. Hay condiciones relacionadas con la enfermedad cardiovascular que son exclusivas de las mujeres: menopausias precoces, hipoestrogenia hipotalámica, ovario poliquístico, patología periparto (diabetes gestacional, eclampsia y preeclampsia, disecciones vasculares de aorta y arterias coronarias proximales); o más frecuentes entre ellas: migraña, espasmo coronario, lupus, vasculitis (Takayasu, polimialgia reumática, vasculitis reumática), disfunción endotelial (fenómeno de Raynaud), reflejando una asociación entre las hormonas femeninas y la enfermedad cardiovascular(54)(55). Por ejemplo, las mujeres con enfermedades hipertensivas relacionadas con el embarazo tienen un mayor riesgo de desarrollar posteriormente enfermedad coronaria isquémica, pero no queda tan claro la relación entre la diabetes y la misma (56). Si comparamos las mujeres premenopáusicas con los varones de su misma edad, se observa un menor riesgo cardiovascular, aunque de forma paradójica, la administración exógena de estrógenos en mujeres postmenopáusicas ha demostrado aumentar el riesgo(57).

Desde el punto de vista estructural, las mujeres presentan arterias más pequeñas incluso comparando con varones de su misma talla(58), una mayor tendencia a arterioesclerosis difusa, aortas más rígidas, y la circulación microvascular presenta una mayor tendencia a ser disfuncionante(55) (Tabla 3). Es curioso que en pacientes con trasplante cardíaco, las mujeres que reciben un injerto cardíaco de mujer, muestran pequeños cambios en el tamaño de las arterias coronarias; mientras que varones que reciben un injerto de mujer muestran un aumento en el tamaño de las coronarias(59). De la misma forma, en varones transexuales que reciben tratamiento con estrógenos, se observa una disminución del tamaño de las arterias coronarias(60), así como mujeres que reciben andrógenos presentan un aumento del tamaño de las coronarias (61). Las hormonas sexuales tienen un efecto en la reactividad vascular tanto a través de vía endotelial como actuando directamente en el

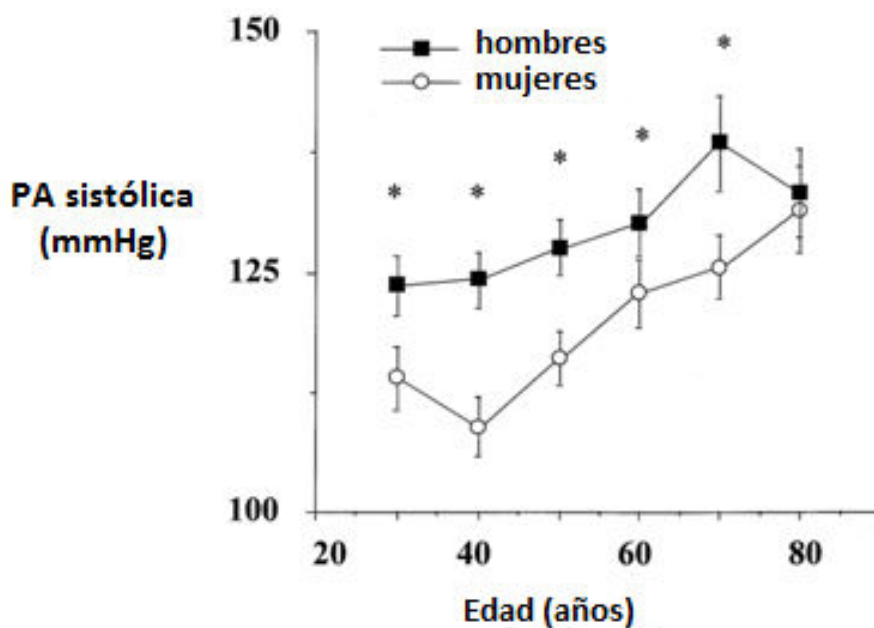
músculo liso(27). En el estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), más de la mitad de las mujeres a las que se les realizó test de acetilcolina mostró disfunción endotelial coronaria, que fue un factor de mal pronóstico (62) y observándose en estas pacientes aterosclerosis precoz. Esto podría explicar por qué hasta el 25% de mujeres con síndrome coronario agudo no presentan en la coronariografía lesiones que limiten el flujo (63).

**Tabla 3. Diferencias en la estructura coronaria en función del sexo.**

<i>Diferencias en la estructura coronaria en función del sexo</i>
Menor tamaño (incluso comparando con varones de la misma talla)
Arteriosclerosis difusa
Microvasculatura disfuncionante
Rigidez coronaria

Otro mecanismo que intenta explicar el factor protector de los estrógenos controlando la presión arterial, a través de sistema renina-angiotensina(64). Comparando hombres y mujeres premenopáusicas de la misma edad, éstas presentan una diferencia significativa de la presión arterial, siendo menor entre las mujeres. Sin embargo, una vez pasada la menopausia, la presión arterial se iguala (Figura 2), incluso aunque se administre terapia hormonal sustitutiva(65).

Como mecanismo subyacente se ha propuesto el estradiol inhibiendo la liberación de renina y la enzima convertidora de angiotensina, mientras que la testosterona podría aumentar la presión arterial a través de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona(66).



**Figura2. Efecto de la edad y el género en la presión arterial.**

**Presentado como media  $\pm$  desviación estándar. Adaptado de Reckelhoff JF(64).**

La ruptura de placa es la causa más frecuente de oclusión coronaria trombótica, y ha sido descrita más frecuentemente en hombres que en mujeres con infarto de miocardio fatal, (76% en varones y 55% en mujeres) (67)(68). Sin embargo, entre hombres y mujeres con IAMCEST, la ruptura de placa es igual entre ambos (50% hombre, 48% en mujeres). Guagliumi et (69) al reclutaron 140 hombres y mujeres a los que se les realizó angioplastia primaria con stent liberador de everólimus emparejándolos por edad, realizando tomografía de coherencia óptica intracoronaria en el momento de la angioplastia, a los 30 días y al año, sin evidenciar diferencias en la morfología de la placa, en la cobertura de los *struts* ni es la reestenosis al año.

Por otra parte la presentación clínica de la patología cardiovascular en mujeres es diferente a la de los varones: son pacientes de edad más avanzada, con más factores de riesgo cardiovascular, y con menor funcionalidad e independencia. Con la edad desaparecen los beneficios de los estrógenos y empeora la función microvascular. La combinación de estos dos



factores podría explicar por qué las mujeres tienen una mayor mortalidad tanto en síndrome coronario agudo como en insuficiencia cardíaca.

### **3.4. Influencia del sexo en el pronóstico del IAMCEST**

La prevalencia del síndrome coronario agudo es sólo ligeramente mayor en hombres que en mujeres (69% frente a 68% entre los 60 y los 79 años, llegando a hacerse superior en la población femenina mayor de 80 años(70)), sin embargo, la mortalidad no ajustada al año tras el infarto agudo de miocardio es superior en el sexo femenino que en el masculino(71). Hace más de 20 años que se observó que la mortalidad entre las mujeres tras el infarto era mayor que entre los hombres(72). Vaccarino et al (73) en 1995 realizaron una revisión de 27 artículos en los que describían una mortalidad cruda a corto plazo mayor en mujeres, pero tras ajustar por edad, se reducía, incluso presentando éstas una mayor supervivencia a largo plazo, por lo que llegaron a la conclusión de que una vez controlado por edad y otros factores de riesgo, las mujeres tendían a tener un mejor pronóstico.

Las diferencias relacionadas con el sexo en pacientes tras el IAMCEST son muy frecuentes, e incluyen mayor edad de las mujeres, más diabetes, mayor prevalencia de hipertensión, diagnóstico más tardío y más insuficiencia renal (74), lo que podría explicar la mayor mortalidad (Tabla 4). En 1991 Bernadine Healy acuñó el término Síndrome de Yentl al sesgo en cuanto la diferencia del tratamiento recibido en función del sexo(75). Describían que las mujeres se les hacía menos frecuentemente angioplastia coronaria o cirugía de revascularización coronaria, y que esta diferencia permanecía incluso después de hacer análisis controlado por edad o insuficiencia cardíaca o diabetes.

Esta situación lleva a la duda sobre si la fisiopatología de enfermedad vascular en la mujer puede tener cierta idiosincrasia que la hace más agresiva, o por el contrario, si la mayor mortalidad se debe a los factores de riesgo, muchos de ellos asociados a la mayor edad de presentación o diferencias en el tratamiento recibido.

Dada esta controversia respecto al tema, hemos querido revisar en nuestra población, entre la cual se incluyen mujeres en un amplio rango de edad, y en concreto entre aquéllas atendidas por IAMCEST, para analizar cuáles son nuestros resultados, y si verdaderamente el sexo femenino constituye un factor pronóstico por sí solo, o son las características asociadas las que lo marcan, entre ellas la edad.

**Tabla 4. Posibles causas de mayor mortalidad de las mujeres tras el IAMCEST**

<i>Causas posibles de mortalidad tras IAMCEST en mujeres</i>
Más hipertensión
Más diabetes
Mayor edad
Enfermedad renal crónica
Diferencias en la estructura de las arterias coronaria
Mayor tasa de disfunción endotelial
Más comorbilidad
Más anemia
Menos tratamiento de reperfusión
Más retraso en tiempos puerta balón

#### **4. HIPÓTESIS**

Nuestra hipótesis principal consiste en que la mayor mortalidad global de las mujeres tras un IAMCEST es debido a las características clínicas de las mismas, y que podría explicarse exclusivamente por la mayor edad de las mujeres respecto a los varones, y no a que el sexo femenino constituya per se un factor de mal pronóstico.

Hipótesis secundarias:

El perfil de riesgo cardiovascular es diferente entre sexos, y las mujeres desarrollan más hipertensión arterial y diabetes que los varones a edades avanzadas.

Las mujeres con edad por encima de los 75 años tienen más comorbilidades que sus varones homólogos.

Las mujeres presentan eventos isquémicos cardiológicos a edades más avanzadas.

En la práctica clínica actual, los tratamientos de reperfusión realizados en ambos sexos no presentan diferencias.

## 5. OBJETIVOS

El objetivo primario de esta tesis es analizar la influencia del sexo femenino en el pronóstico a corto y largo plazo tras el IAMCEST, en una población actual no seleccionada, con un tratamiento actual según las guías de práctica clínica. De esta forma, compararemos la mortalidad entre ambos sexos por cualquier causa intrahospitalaria y al año tras el infarto agudo de miocardio, y analizaremos si el sexo femenino es un factor pronóstico independiente.

Secundariamente también compararemos la influencia del sexo en tasa de complicaciones intrahospitalarias, tales como el desarrollo de bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, insuficiencia renal aguda, arritmias ventriculares, fibrilación auricular paroxística, pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco, sangrados, complicaciones vasculares relacionadas con el sitio de punción, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, infección o trombosis aguda del stent y reinfarto; y los efectos adversos y reingresos a los 30 días.

Ver si el tratamiento médico tras el infarto es diferente entre ambos sexos.

Comparar si hay diferencia entre los tiempos de perfusión entre hombre y mujeres.

Si los resultados de la coronariografía son peores en las mujeres, con un mayor porcentaje de flujo TIMI < 3.

## 6.MÉTODOS

Para llevar a cabo esta investigación, primeramente se recogieron los datos en el registro DIAMANTE (Descripción del Infarto Agudo de Miocardio: Actuaciones, Novedades, Terapias y Evolución). Este registro incluye de forma prospectiva y consecutiva los pacientes con IAMCEST ingresados en la Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), un hospital terciario con capacidad de realizar angioplastia primaria 24 horas al día los 7 días de la semana. Así se incluyeron todos aquellos pacientes que cumplieron criterios de inclusión desde Enero 2010 hasta Abril de 2015, con seguimiento a largo plazo de los pacientes tanto a través de los registros médicos como por vía telefónica.

La elevación del segmento ST en ausencia de bloqueo de rama izquierda o hipertrofia del ventrículo izquierdo se definió como una nueva elevación del punto J de en al menos 2 derivaciones contiguas de 2 mm (0.2mV) en hombres o 1.5mm (0.15mV) en mujeres en V2-V3 y/o 1 mm (0.1mV) en otras dos derivaciones precordiales contiguas o en las derivaciones de los miembros (4).

Los criterios de inclusión comprendieron todo paciente de 18 años o más diagnosticado de IAMCEST por un cardiólogo, de acuerdo con los criterios previamente descritos, que recibieron terapia de reperfusión, bien fuera fibrinólisis o angioplastia primaria. Se incluyeron pacientes con síntomas de isquemia y electrocardiograma compatible en las 24 primeras horas tras el inicio del dolor. El fármaco usado para fibrinólisis fue tenecteplasa. En caso de fibrinólisis fallida (se consideró fallida si el paciente no corrigió en >50% la elevación del ST en los primeros 60-90 minutos, ausencia de RIVAs y/o persistencia de dolor), se indicaba inmediatamente angioplastia de rescate. En caso de considerar fibrinólisis exitosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales (7), se practicó coronariografía en las primeras 24 horas. En cuanto a

la terapia de elección, se realizó angioplastia siempre que el infarto se presentó en nuestro hospital con tiempo estimado a balón menor de 90 minutos, o si en caso de precisar traslado se estimara un tiempo a balón menor de 120 minutos, todo ello valorado por sus médicos responsables.

Se excluyeron del estudio pacientes con síntomas de más de 24 horas de evolución o que no se realizó ninguna terapia de reperfusión, con parada extrahospitalaria independientemente del ritmo, aquellos que requirieron intubación previa a la llegada del hospital y pacientes sin evidencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva ni embolia como causa del infarto.

#### Definición de las variables:

- Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina  $< 60 \text{ mL}/1.73 \text{ m}^2$  en el momento del ingreso. El desarrollo de insuficiencia renal aguda durante el ingreso se definió como el aumento del nivel de creatinina de más del 50%.
- Anemia: conforme con la definición de la Organización Mundial de la Salud (76), se consideró anemia como la hemoglobina  $< 13 \text{ g/dL}$  en hombres y  $< 12 \text{ g/dL}$  en mujeres.
- Fumador: paciente fumador activo en el momento del infarto, sin hacer diferencias entre no fumadores y exfumadores.
- Estenosis coronaria significativa: estenosis  $\geq 70\%$  del área luminal de cualquier arteria coronaria ( $> 50\%$  en caso de tratarse del tronco coronario izquierdo).
- Revascularización completa al alta: si todas arterias coronarias epicárdicas con estenosis significativas fueron tratadas.
- Efectos adversos mayores: muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, trombosis del stent o desarrollo de insuficiencia cardíaca en los 30 días consecutivos al alta.

### ***Métodos Estadísticos***

Una vez recogidos los datos, las variables continuas se presentaron por las medias ( $\pm$ SD), las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes. En cuanto el análisis estadístico, las variables continuas se compararon con la T de Student y las categóricas mediante la  $\chi^2$ . Se realizó regresión logística para el análisis univariado, y regresión logística múltiple, incluyendo aquellas variables con una  $p < 0.1$  en el análisis univariable, y regresión de Cox para identificar las variables asociadas a la mortalidad. Las curvas de supervivencia se han calculado mediante el test de Kaplan-Meier. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EEUU).

El registro fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid, España) y cumple los principios recogidos en la Declaración de Helsinki.

Como sistema de citas y referencias bibliográficas, utilizamos el organizador de pdfMendeley.



## 7. RESULTADOS

### Características basales

Se incluyeron 1111 pacientes en el registro, en el que 853 fueron varones (76,8%). Nueve pacientes se perdieron a los 30 días de seguimiento (0,8% del total) y el seguimiento a largo plazo no se pudo realizar en otros 22 (2,0%). El seguimiento medio fue de  $23,8 \pm 19,4$  meses.

La edad media fue  $64,1 \pm 14,0$  años. Las mujeres tenían una edad media superior, con una diferencia aproximada entre sexos de 8 años. A mayor edad de los pacientes incluidos, mayor fue la proporción de mujeres. Así, mientras que en el primer cuartil sólo el 15% fueron mujeres, en el último cuartil este porcentaje ascendía hasta el 40%.

Las mujeres presentaron más frecuentemente los factores de riesgo cardiovasculares clásicos (diabetes, dislipemia, hipertensión, obesidad), con la excepción del tabaquismo (Tabla 5). También presentaron mayor anemia y menos antecedentes de enfermedad arterial periférica. No hubo diferencia entre la prevalencia de fibrilación auricular ni en el uso de terapia de anticoagulación.

En cuanto a la evolución durante el ingreso las mujeres presentaron clasificación de Killip más alta, mayor tasa de bloqueo auriculo ventricular completo, tuvieron cifras de presión arterial diastólica más altas, menos porcentaje de abordaje radial y fibrinolisis, así como menor tasa de revascularización completa y tiempos de reperusión más largos que los varones. En mujeres también se hizo menos acceso radial y menos revascularización completa al alta (68% frente a 77.7% en varones) (Tabla 6).

**Tabla 5. Características basales según el sexo.**

	<b>Hombres N=853</b>	<b>Mujeres N=258</b>	<b>p</b>
Edad	62,3±13,4	70,1±14,4	<0,001
IMC	27,6±4,1	28,1±5,2	0,26
Hipertensión (%)	417 (48,9 )	184 (71,3)	<0,001
Diabetes (%)	166(19,5)	72 (27,9)	0,007
Dislipemia (%)	380 (44,5)	133 (51,9)	0,048
Fumadores (%)	419 (49,1)	75 (29,1)	<0,001
Enfermedad arterial periférica (%)	42 (4,9)	6 (2,3)	0,03
Enfermedad renal crónica (%)	60 (7,0)	21 (8,1)	0,55
Fibrilación auricular (%)	35 (4,1)	12 (4,7)	0,70
Ictus/AIT (%)	39 (4,6)	16 (6,2)	0,33
Anticoagulación (%)	33 (3,9)	15 (5,8)	0,18
Cirugía cardíaca (%)	15 (1,8)	9 (3,5)	0,16
EPOC (%)	66 (7,7)	13 (5,0)	0,10
Anemia (%)	27 (3,2)	23 (8,9)	0,002
CáncerActivo (%)	35 (4,1)	6 (2,3)	0,13
Insuficiencia cardíaca (%)	21 (2,5)	12 (4,7)	0,12
Dependencia ABVD (%)	21 (2,5)	12 (4,7)	0,12

IMC: índice de masa corporal. AIT: accidente isquémico transitorio. EPOC: Enfermedad Pulmonar

Obstructiva crónica. ABVD: actividades básicas de la vida diaria.

**Tabla 6. Presentación clínica al ingreso**

	<b>Men N=853</b>	<b>Women N=258</b>	<b>p</b>
Frecuenciacardiaca	77,8±27,2	78,9±19,9	0,54
PAS (mmHg)	132,9±28,8	131,9±35,6	0,66
PAD (mmHg)	76,9±18,1	73,8±17,4	0,013
Infarto anterior (%)	355 (41,6)	104 (40,3)	0,89
ClasificaciónKillip	1,4±0,9	1,6±1,0	0,001
Abordaje radial (%)	631 (74,0)	167 (64,7)	0,008
Bloqueo Auriculo-ventricular completo (%)	62(7,3)	33(12,8)	0,015
TV/FV primaria (%)	69 (8,1)	21 (8,1)	0,97
Fibrinólisis (%)	101(11,8)	19(7,4)	0,023
Fibrinólisisexitosa (%)	34 (33,7)	6 (31,6)	0,86
Tiempo de reperfusión (h)	4,2±3,7	5,1±4,1	<0,001
TIMI inicial	0,7±1,1	0,7±1,0	0,90
TIMI final 3 (%)	728(85,3)	201(77,9)	0,007
Número de vasos enfermos	1,6±0,8	1,6±0,8	0,71
Revascularización completa (%)	663(77,7)	175(68,1)	0,002
Creatinina	1,0±0,5	0,9±0,6	0,071
Hemoglobina	14,5±1,7	13,0±1,6	<0,001
FEVI	46,0±11,9	45,9±12,4	0,90
Derrame pericárdico (%)	18 (2,1)	7 (2,7)	0,56
VD dilatado/disfuncionante (%)	75 (8,8)	26 (10,1)	0,51

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del ST. FV: fibrilación ventricular. TV: taquicardia ventricular. TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho.

**Tabla 7. Evolución durante el ingreso**

	<b>Hombres N=853</b>	<b>Mujeres N=258</b>	<b>p</b>
Beta-bloqueantes (%)	705 (82,6)	189 (73,3)	0,10
IECAS/ARA2 (%)	707 (82,9)	188 (72,9)	0,045
Arritmias ventriculares sostenidas (%)	31 (3,6)	14 (5,4)	0,25
Fibrilación auricular (%)	57 (6,7)	19 (7,4)	0,69
Pericarditis aguda (%)	20 (2,3)	5 (1,9)	0,70
Taponamiento cardíaco (%)	8 (0,9)	7 (2,7)	0,097
Insuficiencia renal aguda (%)	82 (0,6)	28 (10,9)	0,56
Sangrado mayor (%)	31 (3,6)	14 (5,4)	0,25
Complicación vascular (%)	11 (1,3)	6 (2,3)	0,31
Ictus (%)	4 (0,5)	4 (1,6)	0,18
Insuficiencia cardíaca/Shock (%)	117 (13,7)	58 (22,5)	0,002
Infección (%)	40 (4,7)	14 (5,4)	0,63
Reinfarto (%)	8 (0,9)	3 (1,2)	0,75
Otras complicaciones (%)	62 (7,3)	22 (8,6)	0,50
Mortalidad intrahospitalaria (%)	34 (4,0)	26 (10,1)	0,003

IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina. ARA2: antagonista del receptor tipo 2 de la angiotensina.

Durante el ingreso entre las mujeres hubo mayor incidencia de shock cardiogénico y de mortalidad intrahospitalaria (34% de mortalidad intrahospitalaria frente a 26% en varones  $p=0.003$ ). La *odds ratio* no ajustada para mortalidad intrahospitalaria en mujeres fue 2,7 (intervalo de confianza al 95% 1,6-4,6). Los eventos adversos (fatales y no fatales) durante los primeros 30 días también fueron más frecuentes en mujeres (10,5% en mujeres y 4,5% en varones  $p < 0,001$ ).

Un total de 147 pacientes murieron al final del seguimiento (13,2%). Al igual que a corto plazo, la mortalidad a largo plazo fue mayor en mujeres (Figura 3).

Se realizó el análisis multivariante para analizar si el sexo era un factor independiente no resultando asociación entre el género y la mortalidad ni intrahospitalaria ni a largo plazo. Sí fueron factores independientes la clasificación Killip, la hemoglobina, la edad, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el derrame pericárdico, arritmias ventriculares, la insuficiencia renal aguda y el flujo menor a TIMI 3 al final del procedimiento (Tabla 8).

También se realizó un análisis por cuartiles (Figura 4) en el que no aparecían diferencias significativas en mortalidad en cada uno de ellos. De hecho, el ajuste por edad fue suficiente para que desaparecieran las diferencias (odds ratio de mortalidad intrahospitalaria fue 1,71 95% CI 0,97–2,99; hazard ratio mortalidad intrahospitalaria 1,0 95% CI 0,7–1,5) (Tabla 9).

En concordancia con los resultados, conforme aumentaba la edad aumentaba el porcentaje de mujeres, así como de pacientes con hipertensión arterial, diabetes melitus, enfermedad renal crónica, clase funcional y más comorbilidad.

**Tabla 8. Análisis multivariado. Predictores de mortalidad**

<b>A</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Clasificación Killip $\geq$ II	5,4 (2,2–13,6)	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	0,8 (0,6–0,9)	0,01
Edad (años)	1,04 (1,1–1,7)	0,03
FEVI(%)	0,93 (0,90–0,96)	<0,001
Derrame pericárdico	7,9 (2,0–31,7)	0,004
Arritmia ventricular	7,4 (2,9–18,4)	<0,001
Insuficiencia renal aguda	3,8 (1,5–9,9)	0,005
Flujo final TIMI 3	0,28 (0,1–0,6)	0,001
Sexo	1,8 (0,8–4,2)	0,318
<hr/>		
<b>B</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Clasificación Killip $\geq$ II	2 (1,3 – 2,9)	0,001
Hemoglobina (g/dL)	0,85 (0,78 - 0,92)	<0,001
Edad (años)	1,05 (1,03 - 1,07)	<0,001
FEVI(%)	0,96 (0,95 - 0,98)	<0,001
Arritmia ventricular	3,1 (1,9 – 5,0)	<0,001
Insuficiencia renal aguda	2,5 (1,6– 3,9)	<0,001
Flujo final TIMI 3	0,64 (0,44– 0,94)	0,02
Sexo	0,79 (0,53–1,18)	0,410

A: Regresión logística B: Riesgo relativo entre la mortalidad y los diferentes factores de riesgo. FEVI: Fracción de eyección ventrículo izquierdo. TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*. OR: odds ratio. HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza.

Figura 3 Curva de supervivencia global

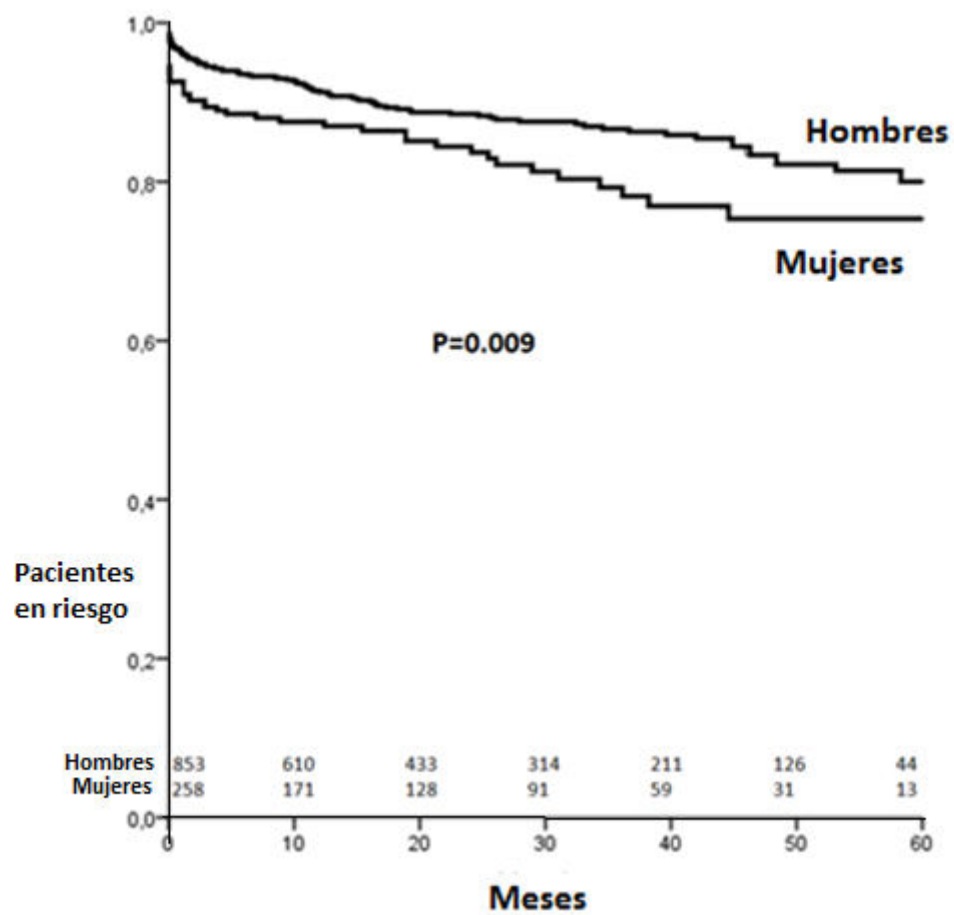
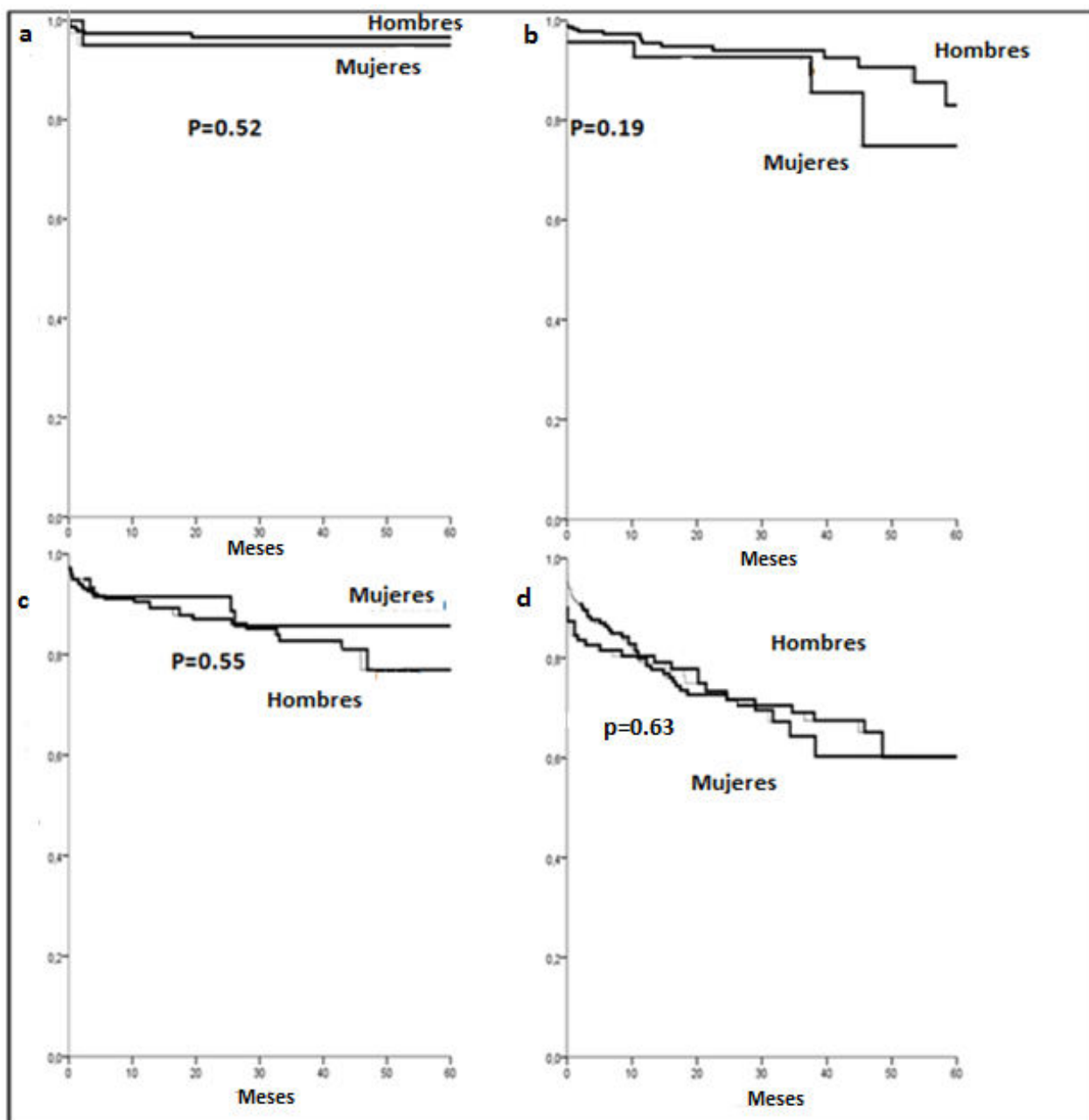


Figura 4. Curvas de supervivencia por cuartiles



**a.** primer cuartil: 30-52,9 años. **b.** segundo cuartil: 53-62,9 años. **c.** Tercer cuartil: 63-75,9 años. **d.** Cuarto cuartil: ≥76 años.



**Tabla 9. Mortalidad por cuartiles**

	<b>HR (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
<b>30-52,9 años</b>	1,7 (0,3-8,0)	0,53
<b>53-62,9 años</b>	1,9 (0,7-5,4)	0,20
<b>63-75 años</b>	0,8 (0,4-1,7)	0,55
<b>≥76 años</b>	1,1 (0,7-1,8)	0,64

HR: *hazard ratio*. IC: intervalo de confianza.

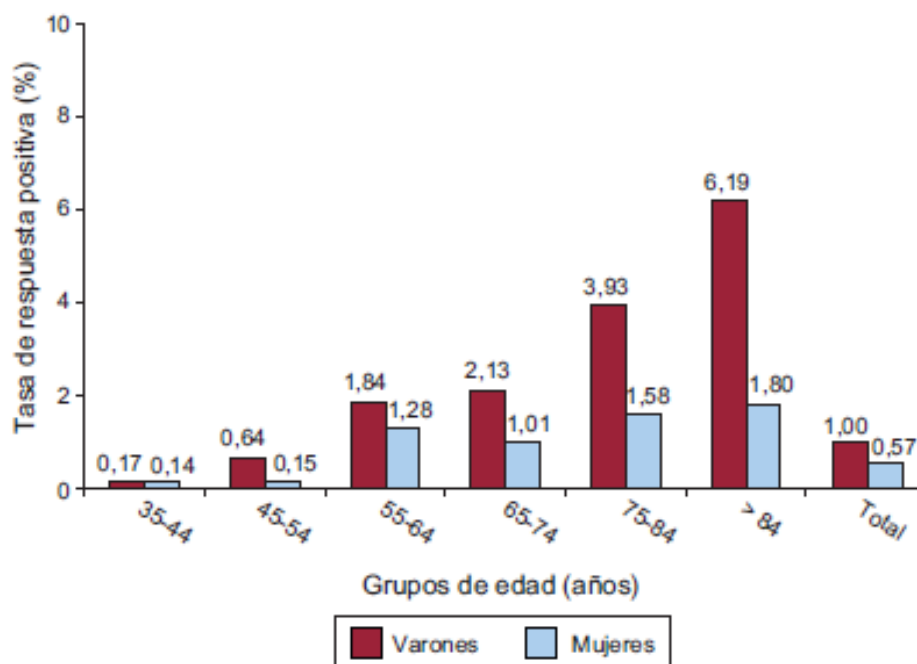
## 8. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos reflejan una población en la que las mujeres presentan IAMCEST a edades más avanzadas, con más factores de riesgo a excepción del tabaco, y con mayor mortalidad tras el infarto. Durante el ingreso, se observaron peores resultados en la revascularización en las mujeres, peor clasificación Killip a su llegada y más anemia entre otros. Sin embargo, al analizar los predictores independientes de mortalidad, el sexo no figuraba entre ellos, y al separar por cuartiles de edad, las diferencias desaparecían. Con estos resultados se refuerza la hipótesis de que la mayor mortalidad a corto y largo plazo en el sexo femenino es debida fundamentalmente a la mayor edad de las mujeres respecto a los varones.

Datos previos muestran una prevalencia del infarto agudo de miocardio de 4% en varones y 2% en mujeres. Es decir, presentan infarto la mitad de mujeres que de varones(77). En nuestro registro en el que sólo se incluyeron pacientes con IAMCEST, la cuarta parte de los sujetos fueron mujeres y el resto varones. En la encuesta de salud del Ministerio de Sanidad de 2012, se preguntó a los pacientes sobre si habían tenido infarto de miocardio en los últimos 12 meses en España(78), obteniéndose porcentajes inferiores a los publicados en poblaciones americanas y, en los grupos etarios, el porcentaje de mujeres fue menor (Figura 5).

De estos datos se deduce que, en global, las mujeres tienen una tasa de infartos de miocardio menor a los hombres. Las mujeres que tienen infartos son una población seleccionada con mayor edad y con mayor carga de factores de riesgo cardiovascular, por lo que es de esperar que el pronóstico de esta cohorte de pacientes sea peor si comparamos con los varones con infarto de miocardio.

Figura5. Tasa de respuesta afirmativa a la pregunta "¿ha padecido usted un infarto en los últimos 12 meses?". Adaptado de la encuesta de población del Instituto Nacional de Estadística (2011-2012).



Comparando los eventos adversos en los primeros 30 días, éstos fueron más frecuentes en mujeres, pero hay que tener en cuenta que también tenían mayor edad, más factores de riesgo cardiovascular (excepto tabaquismo) y una presentación clínica más severa. Esto, junto con mayor fragilidad y comorbilidades, conlleva un pronóstico peor, lo que resulta congruente con datos previos que no mostraban diferencias entre sexos una vez emparejados los pacientes por edad y diabetes (79). En este estudio realizado en Francia, se recogieron 775 pacientes con IAMCEST, y se vio que tras emparejar por estas dos variables las diferencias entre los eventos cardiovasculares y la mortalidad desaparecía.

Otros estudios previos también se han centrado en analizar la influencia del sexo en la mortalidad tras el infarto de miocardio. El estudio VIRGO (*Variations in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patient*)(80) estudió esta diferencia entre pacientes jóvenes con infarto (18 a 55 años), incluyendo todos los tipos de infarto y no sólo IAMCEST. En un análisis de los pacientes con elevación del segmento ST, que fue más frecuente en varones, los

autores encontraron mayor mortalidad en mujeres que en varones tanto al mes como a los 12 meses tras el alta, que podría deberse en parte a un porcentaje alto de mujeres que no fueron tratadas mediante reperfusión a pesar de presentar indicación para ello (el 9% de las mujeres frente al 4% de los varones). Esto marca una diferencia importante respecto a nuestros datos, ya que a todos nuestros pacientes se les había tratado con terapia de reperfusión, de otro modo los resultados podrían haber sido diferentes. En nuestro estudio las mujeres presentaron tiempos desde el inicio de los síntomas hasta la apertura de la arteria significativamente mayores (4,2 horas de media en los varones frente 5,1 en las mujeres), aunque no resultó ser un predictor independiente de mortalidad, y en el estudio VIRGO los tiempos puerta-balón fueron peores en las mujeres (el 29% de los varones sobrepasaron los tiempos recomendados por guías frente al 41% de las mujeres). Algo frecuente en la práctica clínica que también se vio en este estudio fue un alto porcentaje de diagnóstico erróneo a su llegada, lo que contribuye a prolongar el tiempo desde el inicio del dolor hasta el diagnóstico.

Dreyer et al. (45) también estudiaron una población joven (<65 años) de pacientes con IAMCEST, y encontraron una tasa de reingreso a los 30 días más alta en mujeres respecto a los varones. Se trató de un estudio con una cohorte amplia de pacientes (42.518) de los que el 27% eran mujeres. Revisando las características, las mujeres tenían una edad más avanzada, con más prevalencia de diabetes, de insuficiencia renal, de enfermedad vascular, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedente de infecciones, historia de cáncer o cáncer activo, anemia y demencia entre otros. Tras separar por cuartiles, las diferencias prevalecían. Tras ajustar por edad y comorbilidades las mujeres continúan teniendo un 22% más de riesgo de reingreso, sin embargo, no se diferenció sobre si la causa de reingreso era o no cardiovascular. A diferencia de nuestro estudio, durante el ingreso índice se incluyeron todos los tipos de infarto, y se observó una menor tasa tanto de cateterismo como de

revascularización coronaria en las mujeres, mientras que nosotros sólo incluimos pacientes con IAMCEST en los que se realizó reperusión. Por otra parte, en su estudio se incluyeron pacientes con diferentes tipos de cobertura sanitaria, predominantemente seguros privados, que además también variaban entre hombres y mujeres, por lo que los criterios de ingreso pueden diferir por dicha causa y ser a su vez menos comparables respecto a los nuestros.

Respecto a mujeres de edad joven existe gran controversia; unos estudios defienden que a edad más joven mayor riesgo y peor pronóstico respecto a los varones, mientras que otros estudios mantienen que las mujeres tienen mejor pronóstico. Vaccarino et al en 1999 propusieron que las mujeres jóvenes tenían peor pronóstico en comparación con los varones, pero no las más añosas(81). Sin embargo, este estudio carece de aplicación hoy en día ya que a pesar de ser muchos pacientes (380.000 en total), sólo se realizó terapia de reperusión en el 34% de los varones y en el 24% de las mujeres por lo que, además de no ser representativo del manejo actual, presenta diferencias importantes en el tratamiento de reperusión entre sexos.

Estudios realizados en un rango de edad más amplio encontraron diferencias relevantes relacionadas con el sexo, pero no que el sexo fuera un factor de riesgo independiente en el pronóstico a corto y largo plazo. Entre los datos que soportan el sexo femenino como factor de mal pronóstico la mayor parte son estudios de hace más de 20 años(28)(72)(82)(83), en los cuales además se trataban a las mujeres de forma invasiva en un menor porcentaje, bien con fibrinólisis o con angioplastia, y no siendo ésta última aún una técnica generalizada. Otros encontraron diferencias respecto a las características demográficas, el tratamiento administrado o la evolución, pero no analizan el sexo como factor pronóstico independiente(84). Otra limitación importante es el bajo número de mujeres incluidas en estos estudios(72)(85).

Trabajos más recientes mantienen que el peor pronóstico es debido a las diferencias entre los factores de riesgo(79), y que tras emparejar por éstos los resultados se igualan. También se ha hablado de factores de riesgo que tienen mayor peso en las mujeres que en los varones, como el tabaco, la depresión o la diabetes mellitus tipo 2 (86).Respecto a la disparidad en el manejo, un estudio suizo con más de 20.000 pacientes realizado una vez ya generalizada la angioplastia (2007) encontró tanto diferencias significativas en las características basales, con más factores de riesgo en el sexo femenino, como un menor uso de la angioplastia primaria en las mujeres(87).La mortalidad en mujeres fue mayor que en los hombres tanto en el grupo total como en la población sometida a angioplastia primaria, sin embargo, el sexo no fue factor pronóstico independiente de mortalidad intrahospitalaria.

Tras la generalización del uso de angioplastia primaria, se han descrito un porcentaje de coronariografías y de angioplastias tras el infarto de miocardio sin diferencias relevantes entre hombres y mujeres, pese a ser éstas pacientes de mayor edad y con más factores de riesgo cardiovascular, y una tasa de mortalidad y eventos similar entre ambos sexos (88). Respecto al manejo no invasivo, también hay menor uso de terapias basadas en la evidencia, habiéndose descrito en mujeres menor tasa de fibrinólisis, de uso de aspirina y clopidogrel y de betabloqueantes (89)(90)(91). En nuestros pacientes, no hubo diferencias respecto al empleo de betabloqueantes, pero sí que se encontró menos uso de fibrinólisis e IECAS en mujeres. En un registro muy amplio de pacientes (14.434) realizado en Holanda (92), se observó que las características basales de las mujeres presentaban una mayor carga de riesgo cardiovascular. Sin embargo, a diferencia de otros estudios comentados previamente, no se observaron diferencias respecto al tratamiento farmacológico ni respecto al empleo de terapias invasivas de reperfusión. Aunque la mortalidad total era superior en mujeres que en varones tanto intrahospitalaria como a los 20 años, tras ajustar por edad esta diferencia desaparecía, y si se

ajustaba por las diferencias en las características basales, el pronóstico a 20 años era favorable en mujeres. Esto nos lleva a pensar que el peor pronóstico clásicamente adjudicado por el factor mujer probablemente iba ligado a un diferente tratamiento administrado y a las diferencias basales presentadas por las pacientes que tienen más riesgo cardiovascular, en parte porque presentan enfermedad coronaria a edades más tardías (Tabla 10). En nuestro estudio hemos observado que el tratamiento que se realiza en varones y mujeres no muestra diferencias relevantes y que al emparejar por edad el pronóstico se iguala lo cual va en consonancia con lo descrito previamente.

Aunque la mayoría de los estudios se han enfocado en la mortalidad durante el primer año, a largo plazo también se ha descrito mayor mortalidad total en mujeres(27)(74)(86)(93). Factores como la edad, el infarto previo, la enfermedad renal y el éxito durante la intervención fueron factores de riesgo a largo plazo, pero no el género femenino. Una revisión sobre el pronóstico a largo plazo del infarto que incluyó 39 estudios con seguimiento de los pacientes superior a 5 años(86), observó una inclusión de un tercio de mujeres respecto a los varones y que, aunque en los resultados la mortalidad bruta a largo plazo seguía siendo mayor en mujeres, se atenuaba tras ajustar por edad y desaparecía al ajustar por otras interacciones tales como menor tratamiento de reperfusión, concluyendo que la diferencia en la mortalidad a largo plazo de las mujeres tras el infarto queda ampliamente explicada por diferencias en la edad, las comorbilidades y el tratamiento usado.

Respecto a las comorbilidades, en nuestro registro encontramos una tendencia a mayor presencia de enfermedad renal crónica y más anemia en las mujeres, pero no se registraron durante la recogida de datos otros aspectos como depresión, lo cual también ha sido descrito como un factor relacionado con mal pronóstico más frecuente en el género femenino(94).

Respecto a las diferencias etiopatológicas, las mujeres presentan vasos de menor tamaño, lo que puede contribuir a una menor tasa de revascularización exitosa (54), así como un papel más importante de la microvasculatura. En DIAMANTE excluimos pacientes con enfermedad coronaria no obstructiva, así como vasoespasma, disección e infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva (*MINOCA Myocardial Infarction and Non-Obstructive Coronary Arteries*) (95)(96)(97), dado que la fisiopatología y el pronóstico difiere del IAMCEST con lesión obstructiva y podría sesgar los resultados, diferencia que en otros estudios no se ha realizado incluyendo cualquier tipo de infarto (32)(98). En este sentido, el hecho de incluir una población de etiología trombótica del IAMCEST permite una mayor uniformidad, y evita los factores de confusión anteriormente mencionados.



**Tabla 10. Resultados de los estudios en los que se analizó la influencia del sexo en el infarto de miocardio**

<i>Estudio, año (ref)</i>	<i>Periodo de inclusión</i>	<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Mujeres (%)</i>	<i>n</i>	<i>Resultado</i>
Barthélémy et al, 2015(79)	2007-2011	Angioplastia primaria tras IAMCEST	24	775	Misma evolución al año tras emparejar por edad y diabetes
D'Onofrio et al, 2015(89)	2008-2012	18-55 años con infarto y angioplastia.	67	1.465	Menos reperfusión en mujeres con más tiempo de retraso
Dreyer et al, 2015(45)	2007-2009	18-64 años e infarto agudo	26	42.518	Más reingresos en mujeres a los 30 días incluso tras ajustar por edad
Bucholz et al, 2014(86)	1966-2012	Estudios sobre mortalidad en función del sexo tras el infarto.		39 estudios	Las mayor mortalidad en mujeres a largo plazo queda explicada por diferencias en edad, comorbilidades y tratamiento
Radovanovic et al, 2007(87)	1997-2006	Pacientes con síndrome coronario agudo.	28	20.266	Mujer como factor independiente para menor angioplastia, pero no para mortalidad intrahospitalaria.
Nauta et al, 2012(92)	1985-2008	Pacientes ingresados en la UVI por infarto	28	14.430	Mayor mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo que desaparecía tras ajustar por edad.
Koek et al, 2006(93)	1995	Pacientes con primera hospitalización de infarto	49	27.952	Mortalidad mayor en mujeres, que tras ajustar por edad, desaparece e incluso se invierte a partir de 5 años
Doost Hosseiny et al, 2016 (27)	2006-2013	Pacientes con IAMCEST en los que se realizó angioplastia primaria y seguimiento de 3.5 años.	23	1.313	Predictores de mortalidad la edad, diabetes, shock cardiogénico, angioplastia primaria previa, insuficiencia renal y retraso en el tratamiento. No lo fue el sexo.
Biava et al, 2015 (74)	2007-2011	Pacientes con IAMCEST y angioplastia primaria.	23	325	Mayor mortalidad no ajustada en mujeres. Predictores independientes la edad, el fallo renal, shock cardiogénico y PCR recuperada, no el sexo.
Du et al, 2016 (91)	2001; 2006; 2011	Pacientes ingresados por IAMCEST en China	42	11.986	Las mujeres recibían menos terapias basado en la evidencia, especialmente reperfusión y antiagregación.
Valero-Masa et al, 2016 (99)	2010-2015	Pacientes ingresados por IAMCEST	23	1.111	Mayor mortalidad a corto y largo plazo en mujeres, que desaparecía tras ajustar por edad.

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. PCR: parada cardiorrespiratoria

## **Limitaciones**

El estudio que hemos realizado es un estudio monocéntrico, por lo que nuestra población puede diferir con la de otros centros. Al tratarse de un estudio observacional, puede haber factores de confusión no identificados. Además, no disponemos de datos de pacientes que murieron antes de llegar al hospital, ni recogimos los de aquéllos pacientes intubados previo a su llegada al hospital. No se recogieron variables que pueden influir en el pronóstico del infarto agudo de miocardio, como son la presencia de depresión o el nivel socioeconómico. El seguimiento a largo plazo se realizó vía telefónica, pero pueden haberse perdido reingresos realizados por los pacientes en otros centros. Al igual que otros estudios, en nuestra población hay un mayor porcentaje de varones, teniendo únicamente un 15% de mujeres en el primer cuartil de edad. Dado el número de pacientes recogido, alguna de las variables con baja prevalencia, pueden no haberse detectado diferencias en las características basales por número insuficiente de pacientes.

La población que representa es la población que ingresa en nuestro hospital, en la que se han incluido a pacientes independientemente de la edad, función renal u otras comorbilidades, por lo que es representativa de una población actual. Por otro lado, al ser un estudio monocéntrico, el manejo se realizó de una forma homogénea entre los pacientes. Dado que nuestro hospital pertenece al sistema de salud público, no hay sesgos en función de la cobertura sanitaria de los pacientes, lo que podría darse en otros estudios.

## 9.CONCLUSIONES

1. Las diferencias en el pronóstico tras el infarto agudo de miocardio a corto y largo plazo quedan explicadas por la diferencia de edad en la presentación.
2. Las mujeres presentan más factores de riesgo cardiovascular, excepto tabaquismo en el momento de aparición del IAMCEST.
3. Las mujeres presentan más anemia y comorbilidades en el momento de presentación del IAMCEST.
4. La edad, las arritmias ventriculares, la clasificación Killip al ingreso, la fracción de eyección tras el infarto, la hemoglobina, el resultado tras la angioplastia y la insuficiencia renal son factores de riesgo independiente de mortalidad tras el IAMCEST.
5. Las mujeres presentan IAMCEST a edades más avanzadas que los varones.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe - Epidemiological update 2015. Vol. 36, European Heart Journal. 2015. p. 2696–705.
2. Global Burden Disease. 2016. <http://www.healthdata.org/gbd>
3. Gholizadeh L, Davidson P. More Similarities Than Differences: An International Comparison of CVD Mortality and Risk Factors in Women. Health Care Women Int. 2007;29:3–22.
4. Jaffe AS. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Clin Biochem. 2013;46:1–4.
5. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Ma M. World Health Organization definition of myocardial infarction : 2008 – 09 revision. Int J Epidemiol. 2011;40:139–46.
6. Thygesen K, Alpert JS WHJETF for the R of MI. Joint ESC ACCF AHA WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2007;50:2173–95.
7. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM , Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YP, Zhao DX. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. JACC. 2013; 61:e78-140.
8. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe : epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2016;0:1–14.
9. WHO Mortality Database. 2016; [http://www.who.int/healthinfo/mortality\\_data/en/](http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/)
10. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart

- disease. *Lancet*. 1999;353:89–92.
11. UN K, MB K, CT B, AI E. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898–904.
  12. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Eric D, Frederick PD, French WJ. Number of Coronary Heart Disease Risk Factors and Mortality in Patients With First Myocardial Infarction. *JAMA*. 2015;306:2120–7.
  13. Perkins-Porras L, Whitehead DL, Strike PC, Steptoe A. Pre-hospital delay in patients with acute coronary syndrome: Factors associated with patient decision time and home-to-hospital delay. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2009;8:26–33.
  14. Arslanian-Engoren C, Patel A, Fang J, Armstrong D, Kline-Rogers E, Duvernoy CS, Eagle KA. Symptoms of men and women presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2006;98:1177–81.
  15. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, Branny M, St'ásek J, Formánek P. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24:94–104.
  16. Armstrong PW, Boden WE. Reperfusion paradox in ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2011;155:389–91.
  17. Armstrong P, Gershlick A, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial in- farction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379–87.
  18. Hochman J, Sleeper L, Webb J, Sanborn T, White H, Talley J. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascu- larize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625–34.

19. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol Ç, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:517–92.
20. Wallentin L, Becker R, Budaj A, Cannon C, Emanuelsson H, Held C. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syn- dromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57.
21. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman E. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–15.
22. Steg P, James S, Harrington R, Ardissino D, Becker R, Cannon C. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122:2131–41.
23. Lim SY, Jeong MH, Bae EH, Kim W, Kim JH, Hong YJ, Hyung Wook P, Dong Goo K, Yeon L, Kye Hun K, Sang Hyun L, Kyung Ho Y, Seo Na H, Jeong Gwan C, Young Keun A, Jong Chun P, Byoung Hee A, Sang Hyung K, Jung Chae K. Predictive factors of major adverse cardiac events in acute myocardial infarction patients complicated by cardiogenic shock

- undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J*. 2005;69:154–8.
24. Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, Goff DC. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*. 2009;119:503–14.
  25. Spertus JA, Ross JS, Curtis JP. Reduction in Acute Myocardial Infarction Mortality in the United States: Risk-Standardized Mortality Rates From 1995-2006. *JAMA*. 2012;302:767–73.
  26. Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, Pollack C V, Canto JG, Tiefenbrunn AJ, W Douglas W, Costas T L, William J F, Eric D P, William J R. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008 Dec;156:1035–44.
  27. Doost Hosseiny A, Moloi S, Chandrasekhar J, Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart*. 2016;3:e000405.
  28. Rasoul S, Ottervanger JP, de Boer M-J, Dambrink J-HE, Hoorntje JCA, Marcel Gosselink AT. Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2009;20:415–21.
  29. Moncada S HA. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:2002–12.
  30. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrières J, Danchin N. Association of Changes in Clinical Characteristics and Management With Improvement in Survival Among Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*. 2012;308:998–1006.
  31. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R,

- Hartmann F, Gersh BJ, Phil D, Pocock SJ, Parise H, Mehran R. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218–30.
32. Dunlay SM, Weston SA, Killian JM, Bell MR, Jaffe AS, Roger VL. Thirty-day rehospitalizations after acute myocardial infarction: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;157:11–8.
  33. Law MR, Watt HC, Wald NJ. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. *Arch Intern Med*. 2002;162:2405–10.
  34. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, Van de Werf F, Lee KL, Califf RM. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation*. 1998;98:1860–8.
  35. Hohnloser SH, Connolly SJ, Kuck KH, Dorian P, Fain E, Hampton JR, Hatala R, Pauly AC, Roberts RS, Themeles E, Gent M. The defibrillator in acute myocardial infarction trial (DINAMIT): study protocol. *Am Heart J*. 2000;140:735–9.
  36. Doll JA, Tang F, Cresci S, Ho PM, Maddox TM, Spertus JA, Wang TY. Change in Angina Symptom Status After Acute Myocardial Infarction and Its Association With Readmission Risk: An Analysis of the Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status (TRIUMPH) Re. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003205.
  37. Longmore R, Spertus J, Alexander K, Gosch K, Reid K, Masoudi F, Krumholz HM, Rich MW. Angina frequency after myocardial infarction and quality of life in older versus younger adults: the Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery Study. *Am Hear J*. 2011;161:631–638.
  38. Kocher R, Adashi E. Hospital readmissions and the Affordable Care Act: paying for coordinated quality care. *JAMA*. 2011;306:1794–1795.
  39. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R,



- Hartmann F, Gersh B, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Fahy M, Parise H, Mehran R. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2193–204.
40. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg P G, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KAA. A Validated Prediction Model for All Forms of Acute Coronary Syndrome Estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry. *JAMA*. 2004;291:2727–33.
  41. Maas AHEM, Appelman YEA. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J*. 2010;18:598–602.
  42. Igbo-Pemu P, Ofili E. Hypertension in Women: Part I. *J Clin Hypertens*. 2008;10:406–10.
  43. Taylor A. Heart Failure in Women. *Curr Hear Fail Rep*. 2015;12:187–95.
  44. Den Ruitjer H, Pasterkamp G, Rutten F, Lam C, Chi C, Tan K, van Zonneveld AJ, Spaanderman M, de Kleijn DP. Heart Failure with preserved ejection fraction in women: the Dutch Queen of Hearts program. *Neth Hear J*. 2015;23:89–93.
  45. Dreyer RP, Ranasinghe I, Wang Y, Dharmarajan K, Murugiah K, Nuti S V, Hsieh AF, Spertus JA, Krumholz HM. Sex differences in the rate, timing, and principal diagnoses of 30-day readmissions in younger patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2015;132:158–66.
  46. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286:R233–49.
  47. Rudzitis-Auth J, Nenicu A, Nickels R, Laschke M. Estrogen Stimulates Homing of Endothelial Progenitor Cells to Endometriotic Lesions. *Am J Pathol*. 2016;186:2129–42.
  48. Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P,

- Pippen AM, Annex BH, Dong C, Taylor DA. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation*. 2003;108:457–63.
49. Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2011;109:687–96.
  50. Miller VM, Duckles SP. Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications. *Surgery*. 2009;60:210-241.
  51. Christian RC, Liu PY, Harrington S, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Intimal Estrogen Receptor (ER) $\beta$ , But Not ER $\alpha$  Expression, Is Correlated with Coronary Calcification and Atherosclerosis in Pre- and Postmenopausal Women. *JCEM*. 2006;91:2713–20.
  52. Pieber D, Allport VC, Hills F, Johnson M, Bennett PR. Interactions between progesterone receptor isoforms in myometrial cells in human labour. *Mol Hum Reprod*. 2001;7:875–9.
  53. Wilmot KA, O’Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011 Evidence for Stagnation in Young Adults, Especially Women. *Circulation*. 2016;132:997–1002.
  54. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Pepine CJ, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WL, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G. Insights from the NHLBI-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Part II: Gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular cor. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:S21–9.
  55. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, Von Mering GO, Sopko G, Bairey Merz CN. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:S30–5.
  56. Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H, Leinonen H, Hiilesmaa V, Kaaja R. Risk for subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *Am J Cardiol*. 2004;93:805–8.
  57. Yanga X-P, Reckelhof JF. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular

- disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20:133–8.
58. Sheifer SE, Canos MR, Weinfurt KP, Arora UK, Mendelsohn FO, Gersh BJ, Weissman NJ. Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound. *Am Heart J*. 2000;139:649–52.
  59. Herity NA, Lo S, Lee DP, Ward MR, Filardo SD, Yock PG, Fitzgerald PJ, Hunt SA, Yeung AC. Effect of a change in gender on coronary arterial size: A longitudinal intravascular ultrasound study in transplanted hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1539–46.
  60. McCrohon JA, Walters WAW, Robinson JTC, McCredie RJ, Turner L, Adams MR, Handelsman DJ, Celermajer DS. Arterial reactivity is enhanced in genetic males taking high dose estrogens. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1432–6.
  61. McCredie RJ, McCrohon JA, Turner L, Griffiths KA, Handelsman DJ, Celermajer DS. Vascular reactivity is impaired in genetic females taking high- dose androgens. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1331–5.
  62. Von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, McGorray SP, Bairey Merz CN, Sharaf BL, Smith KM, Olson MB, Johnson BD, Sopko G, Handberg E, Pepine CJ, Kerensky RA. Abnormal Coronary Vasomotion as a Prognostic Indicator of Cardiovascular Events in Women: Results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*. 2004;109:722–5.
  63. Lagerqvist B, Säfström K, Stahle E, Wallentin L, Swahn E. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:41–8.
  64. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37:1199–208.
  65. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in Postmenopausal Women. *Curr*

- Hypertens Rep. 2012;14:254–60.
66. Takeda-matsubara Y, Nakagami H, Iwai M, Cui T, Shiuchi T, Akishita M, Nahmias C, Ito M, Horiuchi M. Estrogen activates phosphatases and antagonizes growth-promoting effect of angiotensin II. *Hypertension*. 2002;39:41–5.
  67. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn A V, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013;34:719–28.
  68. Langørgen J, Igland J, Vollset SE, Averina M, Nordrehaug JE, Tell GS, Irgens LM, Nygård O. Short-term and long-term case fatality in 11 878 patients hospitalized with a first acute myocardial infarction, 1979-2001: the Western Norway cardiovascular registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2009;5:621–7.
  69. Guagliumi G, Capodanno D, Saia F, Musumeci G, Tarantini G, Garbo R, Tumminello G, Sirbu V, Coccato M, Fineschi M, Trani C, De Benedictis M, Limbruno U, De Luca L, Niccoli G, Bezerr H, Ladich E, Costa M, Biondi Zoccai G, Virmani R. Mechanisms of atherothrombosis and vascular response to primary percutaneous coronary intervention in women versus men with acute myocardial infarction: Results of the OCTAVIA study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:958–68.
  70. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, ReevesMJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. 2016;133:e38–360.
  71. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, Lindley KJ, Vaccarino V, Wang TY, Watson KE, Wenger NK. Acute Myocardial Infarction in Women: A

- Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:916–47.
72. M. Puletti, L. Sunseri, M. Curione, S.M. Erba CB. Acute myocardial infarction: sex-related differences in prognosis. *Am Hear J*. 1984;108:63–6.
  73. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex Differences in Mortality After Myocardial Infarction: Is There Evidence for an Increased Risk for Women? *Circulation*. 1995;91:1861–71.
  74. Biava LM, Scacciatella P, Calcagnile C, Dalmaso P, Conrotto F, Fanelli AL, Meynet I, Pennone M, D'Amico M, Marra S. Sex-related differences in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI: A long-term mortality study. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16:135–40.
  75. Healy B. The Yentl Syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325:274–6.
  76. Nutritional anaemias. Report of a WHO group of experts. World Health Organization - Technical Report Series. 1972;503: 1–29.
  77. Ferreira-gonza I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Española Cardiol*. 2014;67:139–44.
  78. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Población con alguna enfermedad o problema de salud crónicos percibido según sexo y grupo de edad. Encuesta Nacional de Salud del Instituto Nacional de Estadística (INE). <http://www.ine.es/prensa/np770.pdf>
  79. Barthelemy O, Degrell P, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Silvain J, Payot L, Choussat R, Collet JP, Helft G, Montalescot G, Le Feuvre C. Sex-related differences after contemporary primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:428–36.
  80. D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, Spertus JA, Krumholz HM. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation

- myocardial infarction: Results from the VIRGO study. *Circulation*. 2015;131:1324–32.
81. Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Frederick PD, Sopko G. Association of Age and Sex With Myocardial Infarction Symptom Presentation and In-Hospital Mortality. *JAMA*. 2016;307:813–22.
  82. Nohria A, Vaccarino V, Krumholz H. Gender differences in mortality after myocardial infarction: why women fare worse than men. *Cardiol Clin*. 1998;16:45–57.
  83. R. Henning, Lundman T. The Swedish Cooperative Study, part I: a description of the early stage. *Acta Med Scand*. 1975;586:25–7.
  84. Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, Tiefenbrunn AJ, Gore JM, French WJ, Rubison M. Observations of the Treatment of Women in the United States With Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*. 1998;158:981–8.
  85. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron H V., Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999;341:217–25.
  86. Bucholz EM, Butala NM, Rathore SS, Dreyer RP, Lansky AJ, Krumholz HM. Sex Differences in Long-Term Mortality After Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Circulation*. 2014;130:757–67.
  87. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz J-M. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart*. 2007;93:1369–75.
  88. Kilaru PK, Kelly RF, Calvin JE, Parrillo JE. Utilization of coronary angiography and revascularization after acute myocardial infarction in men and women risk stratified by the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:974–9.
  89. D’Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, Spertus JA, Krumholz HM. Sex Differences in Reperfusion in Young Patients With ST-Segment–Elevation

- Myocardial Infarction. Results From the VIRGO Study. *Circulation*. 2015;131:1324–32.
90. Bell DM NJ. Myocardial infarction in women: a critical appraisal of gender differences in outcomes. *Pharmacotherapy*. 2000;20:1034–44.
91. Du X, Spatz ES, Dreyer RP, Hu S, Wu C, Li X, Li J, Wang SS, Masoudi FA, Spertus JA, Nasir K, Krumholz HM, Jiang L. Sex Differences in Clinical Profiles and Quality of Care Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction From 2001 to 2011: Insights From the China Patient-Centered Evaluative Assessment of Cardiac Events (PEACE)-Retrospective Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002157.
92. Nauta ST, Deckers JW, Van Domburg RT, Martijn Akkerhuis K. Sex-related trends in mortality in hospitalized men and women after myocardial infarction between 1985 and 2008: Equal benefit for women and men. *Circulation*. 2012; 126:2184–9.
93. Koek HL, de Bruin A, Gast F, Gevers E, Kardaun JWPF, Reitsma JB, Grobbee DE, Bots ML. Short- and Long-Term Prognosis After Acute Myocardial Infarction in Men Versus Women. *Am J Cardiol*. 2006;98:993–9.
94. Smolderen KG, Strait KM, Dreyer RP, D’Onofrio G, Zhou S, Lichtman JH, Geda M, Bueno H, Beltrame J, Safdar B, Krumholz HM, Spertus JA. Depressive Symptoms in Younger Women and Men With Acute Myocardial Infarction: Insights From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001424.
95. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131:861–70.
96. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GBJ, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124:1414–25.

97. Thompson E, Ferraris S, Gress T, Ferraris V. Gender differences and predictors of mortality in spontaneous coronary artery dissection: a review of reported cases. *J Invasive Cardiol.* 2005;17:59–61.
98. Spatz ES, Curry LA, Masoudi FA, Zhou S, Strait KM, Gross CP, Curtis JP, Lansky AJ, Soares Barreto-Filho JA, Lampropoulos JF, Bueno H, Chaudhry SI, D'Onofrio G, Safdar B, Dreyer RP, Murugiah K, Spertus JA, Krumholz HM. The variation in recovery: Role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) classification system: A taxonomy for young women with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2015;132:1710–8.
99. Valero-Masa MJ, Velásquez-Rodríguez J, Díez-Delhoyo F, Devesa C, Juárez M, Sousa-Casasnovas I, Angulo-Llanos R, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Sex differences in acute myocardial infarction: Is it only the age? *Int J Cardiol.* 2017;231:36–41.

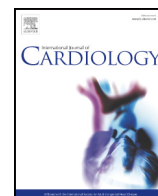


## **11. ANEXOS**



Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)

## Sex differences in acute myocardial infarction: Is it only the age?☆

María Jesús Valero-Masa<sup>a</sup>, Jesús Velásquez-Rodríguez<sup>a</sup>, Felipe Díez-Delhoyo<sup>a</sup>, Carolina Devesa<sup>a</sup>,  
 Miriam Juárez<sup>a</sup>, Iago Sousa-Casasnovas<sup>a</sup>, Rocío Angulo-Llanos<sup>a</sup>,  
 Francisco Fernández-Avilés<sup>a,b</sup>, Manuel Martínez-Sellés<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain<sup>b</sup> Universidad Complutense, Madrid, Spain<sup>c</sup> Universidad Europea, Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 18 October 2016

Accepted 2 November 2016

Available online xxxx

## Keywords:

Myocardial infarction

Sex

Prognosis

Mortality

Age

Outcomes

## ABSTRACT

**Background:** Several studies have shown that, after an acute myocardial infarction, women have worse prognosis than males. However, it is not clear if female sex is an independent predictor of mortality risk. Our aim was to analyse sex influence on the prognosis of these patients.

**Methods:** Retrospective registry of patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) from January 2010 to April 2015.

**Results:** From 1111 patients, 258 (23.2%) were women. Compared with men, they presented higher risk profiles with older age ( $70.1 \pm 14.4$  years vs.  $62.3 \pm 13.4$ ,  $P < 0.001$ ), more cardiovascular risk factors (except smoking), longer time from symptoms onset to hospital arrival ( $5.2 \pm 4.1$  h vs.  $4.2 \pm 3.7$ ), higher Killip classification ( $1.6 \pm 1.1$  vs.  $1.4 \pm 0.8$ ), fewer complete revascularizations (175 [67.8%] vs. 662 [77.9%] in men) and higher in-hospital mortality (26 [10.1%] vs. 34 [4.0%]); all  $p$  values  $< 0.003$ . At discharge, women less frequently received ACE inhibitors (189 [81.1%] vs. 702 [85.8%],  $p = 0.045$ ) and presented more major adverse events (death, bleeding, infection, myocardial infarction, stent thrombosis or heart failure) during the first month after discharge (10.5% vs. 4.5%,  $p < 0.001$ ) and higher long-term mortality (hazard ratio [HR] 1.6, 95% CI 1.1–2.2). After adjusting by age, most of the differences disappeared, and sex was not an independent factor of in-hospital (odds ratio 1.71, 95% CI 0.97–2.99) or long-term mortality (HR 1.0, 95% CI 0.7–1.5).

**Conclusions:** In patients with acute STEMI, the association of female sex with poor prognosis is mainly explained by age. Sex does not seem to be an independent prognostic factor.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Cardiovascular disease is the most common cause of death in the world [1,2]. Myocardial infarction has been traditionally considered a man's disease, but the prevalence of coronary heart disease and acute coronary syndrome is only slightly superior in men than in women [3]. Moreover, women have a higher mortality rate within the first year of an acute myocardial infarction [4] and most studies observe higher unadjusted short-term mortality in women than in men [5]. However, this difference could be explained, at least in part, by differences in age, prevalence of risk factors and comorbidity [6].

Previous data in younger women without comorbid conditions also suggested higher female-related risk, even after adjustment for other variables [7]. On the other hand, sex influence on the prognosis of these patients is not clear, as large studies have been unable to find an

independent effect of sex in the prognosis of these patients [8] and some authors have suggested that female sex could even be a protective factor [9]. Our aim was to analyse the independent influence of sex on the prognosis of acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) in a contemporary, single-centre population, in order to add new data to existing evidence and help to clarify this issue.

## 1. Methods

Our data come from the DIAMANTE (*Descripción del Infarto Agudo de Miocardio: Actuaciones, Novedades, Terapias y Evolución*—Description of Acute Myocardial Infarction: Management, New Therapies and Evolution) database. This database includes prospectively collected consecutive patients with STEMI admitted to the Coronary Intensive Care Unit of the Gregorio Marañón General Hospital (Madrid, Spain), a primary PCI-capable tertiary centre offering service “24/7”, between January 2010 and April 2015.

**Inclusion criteria:** Eligible patients were 18 years of age or older who had a STEMI diagnosis performed by a cardiologist, according to the

☆ All authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

\* Corresponding author at: Department of Cardiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain.

E-mail address: [mmmselles@secardiologia.es](mailto:mmmselles@secardiologia.es) (M. Martínez-Sellés).

presence of chest pain and current ST-segment elevation criteria [10]. All subjects underwent urgent reperfusion therapy, both primary PCI and pharmacological fibrinolysis (mainly receiving the fibrin-specific agent tenecteplase). Patients presenting within 12–24 h of symptoms onset who persisted with clinical and electrocardiographic evidence of ongoing ischemia were also included. In case of failed fibrinolysis (ST-segment resolution <50% at 60–90 min; absence of typical reperfusion arrhythmia and/or chest pain), rescue PCI was immediately indicated. According to the “pharmacoinvasive” strategy currently recommended [11], early angiography after successful fibrinolysis was routinely conducted within the first 24 h. The decision of which reperfusion therapy was conducted was up to the clinicians that decided on a case-by-case basis.

Exclusion criteria: patients presenting with more than 24 h of symptom onset or who did not undergo any reperfusion therapy; out-of-hospital cardiac arrest patients regardless of the first electrocardiogram rhythm; subjects who required endotracheal intubation prior to hospital arrival; and patients with non-obstructive coronary artery disease and no evidence of cardiac emboli as the cause of the STEMI (e.g. Takotsubo syndrome or coronary vasospasm).

### 1.1. Definitions

Kidney disease: creatinine clearance <60 mL/1.73 m<sup>2</sup>/min at admission. Anaemia: defined by the World Health Organization criteria [12]; haemoglobin <13 g/dL in men and <12 g/dL in women. Smoking: active smoker at admission. Significant coronary stenosis was defined as 70% or greater coronary lumen stenosis of any coronary vessel (>50% in the case of left main coronary artery). Complete revascularization at discharge: all epicardial coronary artery significant stenosis treated. Major adverse events: death, bleeding, infection, myocardial infarction, stent thrombosis or heart failure within the first 30 days after discharge. Acute renal failure: increase in serum creatinine level by more than 50%.

### 1.2. Endpoints and outcomes

Our primary endpoint was all cause mortality (in-hospital and long-term). The secondary endpoints were the development of high-degree atrioventricular block (second- and third-degree AV block), complete revascularization at the time of discharge and fatal and non-fatal major adverse events in the first 30 days. We also collected data regarding the evolution and complications during hospitalization, like acute renal failure, ventricular arrhythmias, paroxysmal atrial fibrillation, pericarditis, pericardial effusion, cardiac tamponade, puncture-related complications, stroke, heart failure, infection and acute stent thrombosis. Long-term outcomes were determined through medical record review and, when necessary, through telephonic follow-up.

The study complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

### 1.3. Statistical analysis

Continuous variables are presented as means ( $\pm$  SD) and categorical variables are presented as frequencies and percentages. Continuous variables were tested by using a Student t-test and categorical variables by using the  $\chi^2$  test. Univariate relations between variables and the primary endpoint were assessed by logistic regression analysis. Multiple logistic regression and Cox regression analysis were performed to identify predictor variables. Kaplan–Meier methods were used to estimate survival curves for follow-up events. The following variables were entered in the multivariate model when they were significantly related to mortality at univariate analysis: age, body mass index, sex, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, smoking, peripheral arterial disease, chronic kidney disease, previous history of atrial fibrillation, previous stroke/transient ischemic attack, anticoagulation treatment, previous

coronary artery bypass graft surgery, chronic pulmonary obstructive disease, anaemia, active cancer, chronic heart failure, basic activities of daily living dependence, systolic/diastolic blood pressure and heart rate on arrival, infarct location, time-to-treatment, Killip class at presentation, angiography approach (radial or femoral), early ventricular fibrillation (0–24 h), acute atrioventricular block, type of reperfusion therapy, preprocedural and postprocedural thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow, multivessel disease, procedural success, type and use of stent, serum creatinine and haemoglobin levels, left ventricular ejection fraction, presence of pericardial effusion, right ventricular dilatation/dysfunction and mitral insufficiency (grade 0–4) on echocardiography (performed within the first 24–48 h of hospitalization). The interaction for sex and all the significant variables was tested.

Statistical analysis was performed with the SPSS 20.0 statistical package (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## 2. Results

The registry included 1111 patients (258 women; 23.2%). Mean age was  $64.1 \pm 14.0$  years. The proportion of women increased with age (from 14.7% in the first quartile [ $<53$  years] to 40.4% in those in the last one [ $>76$ ]). Nine patients were missing at 30 days of follow-up (0.8%), and long-term follow-up data could not be recorded in 22 patients (2.0%). Mean follow-up was  $23.8 \pm 19.4$  months.

Baseline characteristics according to sex are shown in Table 1A, 1B. Mean age in women was 8 years higher than men. Diabetes was more frequent in women than in men, as were hypertension and anaemia. However, women were less frequently active smokers. At admission, women had a worse risk profile than men, with higher Killip class, more atrioventricular block and longer time from symptom onset (Table 1B). A radial approach was less frequent in women than in men, and females were discharged more often without complete revascularization (31.9% vs. 22.3%, respectively,  $p = 0.002$ ). The rate of cardiogenic shock was higher in women than in men as was in-hospital mortality (Table 2).

The unadjusted odds ratio for in-hospital mortality for female sex was 2.7 (95% confidence interval 1.6–4.6). Fatal and non-fatal major adverse events in the first 30 days were more frequent in women (10.5% vs. 4.5% in men,  $p < 0.001$ ). A total of 147 patients (13.2%) died at the end of follow-up. Long-term mortality was higher in women (Fig. 1A). However, multivariable analysis did not show an association between sex and in-hospital mortality nor long-term mortality (Table 3). The comparison of long-term mortality in men and women in the different age quartiles showed no relevant differences (Fig. 1B). In fact age adjustment was enough to make sex-related differences in mortality disappear (in-hospital mortality odds ratio 1.71, 95% CI 0.97–2.99; long-term mortality hazard ratio 1.0, 95% CI 0.7–1.5). The rate of female patients increased with age and this was also the case for hypertension, diabetes, chronic renal disease and Killip class >I (Appendix A).

## 3. Discussion

Our study confirms that in patients with STEMI, women have higher unadjusted in-hospital and long-term mortality than men. However, this difference is mainly due to age. In fact, the differences in mortality between men and women disappeared only by performing age adjustment.

In the first 30 days, major adverse events were more frequent in women than in men, but women presented more frequently with cardiovascular risk factors (except smoking) and a more severe clinical presentation; factors that are associated with both age and poor prognosis. This is consistent with previous data that showed no sex differences in major adverse cardiovascular events after matching patients by diabetes and age [13]. Previous studies have also focused on the influence of sex in the mortality after myocardial infarction. The Variations in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients

**Table 1A**

Baseline characteristics according to sex.

	Men (N = 853)	Women (N = 258)	p
Age	62.3 ± 13.4	70.1 ± 14.4	<0.001
BMI	27.6 ± 4.1	28.1 ± 5.2	0.26
Hypertension (%)	417 (48.9)	184 (71.3)	<0.001
Diabetes (%)	166 (19.5)	72 (27.9)	0.007
Hyperlipemia (%)	380 (44.5)	133 (51.9)	0.048
Active smoking (%)	419 (49.1)	75 (29.1)	<0.001
Peripheral artery disease (%)	42 (4.9)	6 (2.3)	0.03
Chronic kidney disease (%)	60 (7.0)	21 (8.1)	0.55
Atrial fibrillation (%)	35 (4.1)	12 (4.7)	0.70
Stroke/transient ischemic attack (%)	39 (4.6)	16 (6.2)	0.33
Anticoagulation (%)	33 (3.9)	15 (5.8)	0.18
Cardiac surgery (%)	15 (1.8)	9 (3.5)	0.16
COPD (%)	66 (7.7)	13 (5.0)	0.10
Anaemia (%)	27 (3.2)	23 (8.9)	0.002
Active cancer (%)	35 (4.1)	6 (2.3)	0.13
Heart failure (%)	21 (2.5)	12 (4.7)	0.12
BADL dependence (%)	21 (2.5)	12 (4.7)	0.12

BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BADL, basic activities in daily living.

(VIRGO) study [14] studied this issue but only in young patients (18–55 years old) and included all types of myocardial infarction. These authors found a higher mortality rate in women than in men at 1 and 12 months after discharge that could be in part due to the higher rate of untreated women between patients eligible for reperfusion, including a lower use of thrombolytic therapy, and women were also more likely to exceed in-hospital and transfer time guidelines for percutaneous coronary intervention than men. More importantly, in VIRGO, women had a higher rate of wrong diagnosis at admission a problem that is usually more frequent with non-STEMI. Dreyer et al. [15], also in a young population (34–65 years old), described higher 30-day hospital readmission in women compared with men. However, previous data show that the younger the age of the patients, the higher the risk of death in women compared with men [16], so the extrapolation of

**Table 1B**

Data regarding hospital admission according to sex.

	Men (N = 853)	Women (N = 258)	P
Heart rate	77.8 ± 27.2	78.9 ± 19.9	0.54
SBP (mmHg)	132.9 ± 28.8	131.9 ± 35.6	0.66
DBP (mmHg)	76.9 ± 18.1	73.8 ± 17.4	0.013
Location			0.92
Anterior STEMI (%)	355 (41.6)	104 (40.3)	
Inferior STEMI (%)	497 (58.3)	152 (58.9)	
Undetermined STEMI (%)	1 (0.1)	2 (0.8)	
Killip	1.4 ± 0.9	1.6 ± 1.0	0.001
Radial approach (%)	631 (74.0)	167 (64.7)	0.008
Atrioventricular block (%)	62 (7.3)	33 (12.8)	0.015
Primary VF/VT (%)	69 (8.1)	21 (8.1)	0.97
Fibrinolysis (%)	101 (11.8)	19 (7.4)	0.023
Successful fibrinolysis (%)	34 (33.7)	6 (31.6)	0.86
Time to reperfusion (h)	4.2 ± 3.7	5.1 ± 4.1	<0.001
Initial TIMI	0.7 ± 1.1	0.7 ± 1.0	0.90
Final TIMI 3 (%)	728 (85.3)	201 (77.9)	0.007
Number of vessel disease	1.6 ± 0.8	1.6 ± 0.8	0.71
Complete revascularization (%)	663 (77.7)	175 (68.1)	0.002
Creatinine (mg/dL)	1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.6	0.071
Haemoglobin (g/dL)	14.5 ± 1.7	13.0 ± 1.6	<0.001
LVEF (%)	46.0 ± 11.9	45.9 ± 12.4	0.90
Pericardial effusion (%)	18 (2.1)	7 (2.7)	0.56
RV dilatation/dysfunction (%)	75 (8.8)	26 (10.1)	0.51

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; STEMI, ST segment elevation myocardial infarction; VF, ventricular fibrillation; VT, ventricular tachycardia; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction; LVEF, left ventricular ejection fraction; RV, right ventricle.

**Table 2**

Treatment and outcomes during admission according to sex.

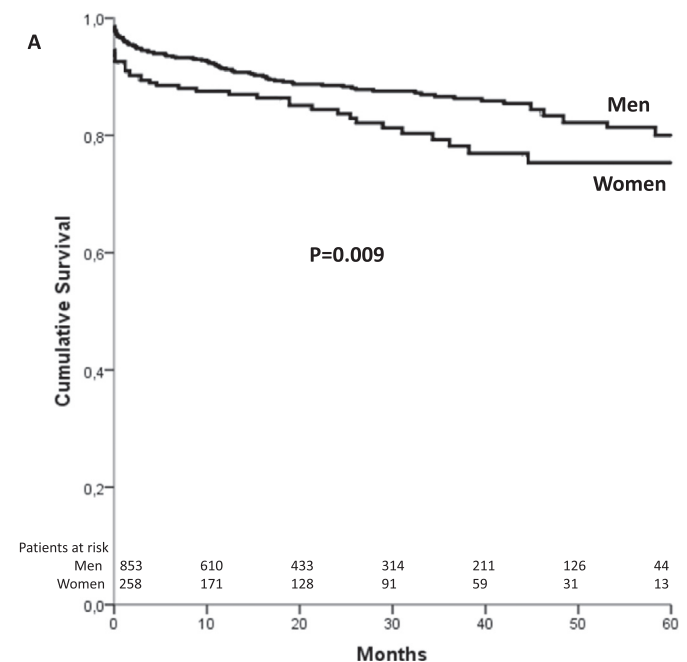
N (%)	Men (N = 853)	Women (N = 258)	p
Beta-blocker	705 (82.6)	189 (73.3)	0.10
ACEI/ARB	707 (82.9)	188 (72.9)	0.045
Malignant arrhythmias	31 (3.6)	14 (5.4)	0.25
Atrial fibrillation	57 (6.7)	19 (7.4)	0.69
Acute pericarditis	20 (2.3)	5 (1.9)	0.70
Heart tamponade	8 (0.9)	7 (2.7)	0.097
Acute kidney injury	82 (9.6)	28 (10.9)	0.56
Major bleeding	31 (3.6)	14 (5.4)	0.25
Vascular complication	11 (1.3)	6 (2.3)	0.31
Stroke	4 (0.5)	4 (1.6)	0.18
Heart failure/shock	117 (13.7)	58 (22.5)	0.002
Infection	40 (4.7)	14 (5.4)	0.63
Reinfarction	8 (0.9)	3 (1.2)	0.75
Other complications	62 (7.3)	22 (8.6)	0.50
In-hospital mortality	34 (4.0)	26 (10.1)	0.003

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin II receptor blockers.

these findings to the more elderly population of everyday clinical practice should not be done.

Studies performed in a broader age range found remarkable sex-related differences but the independent effect of female sex in the prognosis in short-term mortality is not clear. Some studies have suggested it [5,7,8,13,17,19], others did not find it [16,18], and some authors have even presented the opposite finding, that female sex could be a protective factor [9]. Most studies were performed before the generalization of primary angioplasty [20–25] and are limited by a relatively low number of women [5,7,13,16,20,21]. The poor prognosis of women has been related to age and comorbidity, but also to undertreatment (thrombolytic therapy, cardiac catheterization, coronary artery bypass surgery, aspirin, heparin and b-blockers) [14,26,27].

Regarding long-term mortality, a higher mortality has also been reported in women [6,26,28]. However, most differences disappear or became attenuated after age adjustment [13,17,19,28], in agreement with



**Fig. 1.** (A) Cumulative survival according to sex. (B) Cumulative survival according to sex in the four age quartiles: (a) 30 to 52.9 years; (b) 53–62.9 years; (c) 63–75.9 years; (d) ≥76 years. Unadjusted hazard ratios (HR) with 95% confidence interval for all-cause mortality during follow-up for female sex compared with male sex is shown in the different age quartiles.

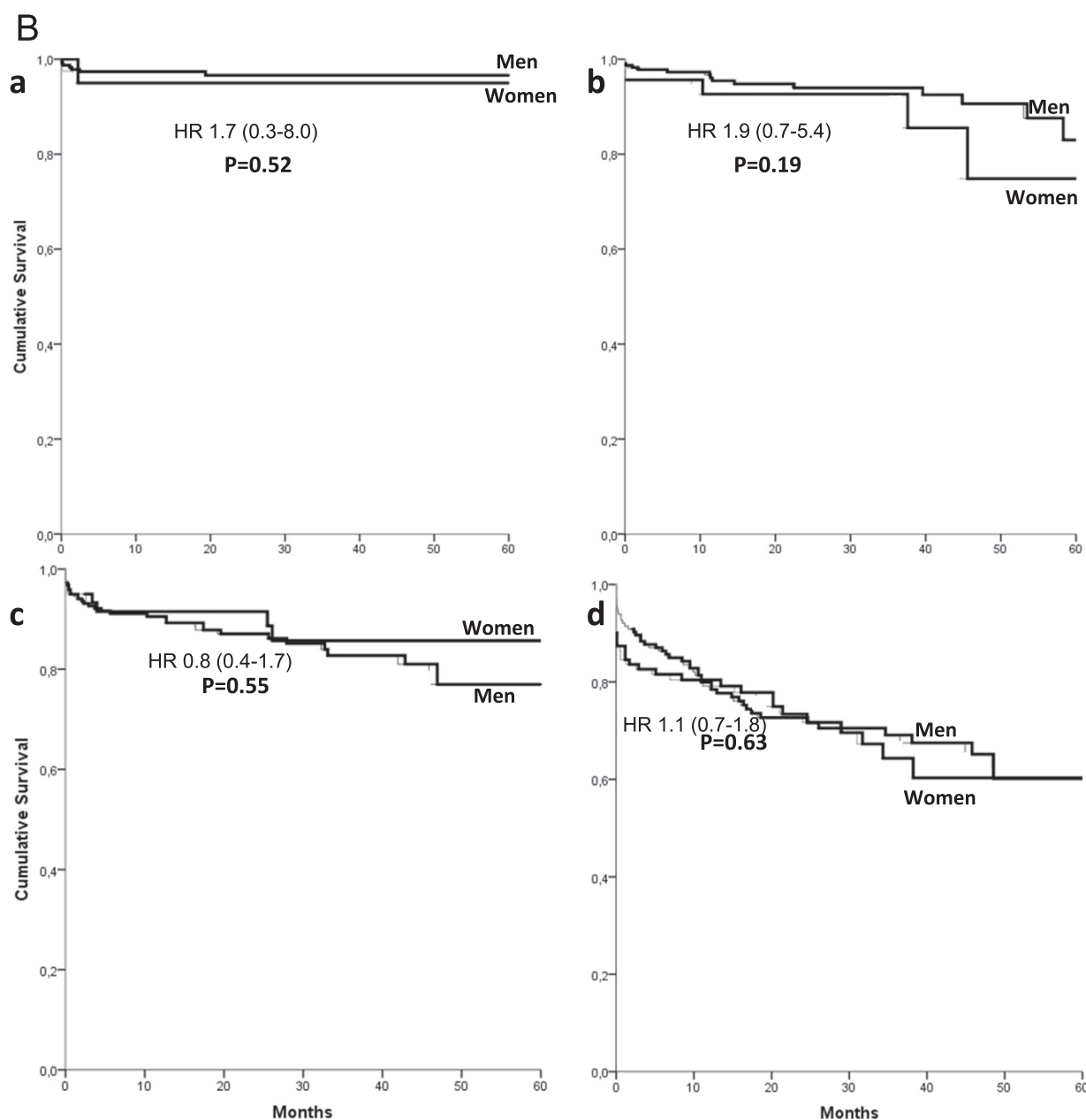


Fig. 1 (continued).

our findings. In addition, risk factors and comorbidity distributions are more frequent in women, with a higher prevalence of diabetes mellitus, congestive heart failure, hypertension, depression and renal dysfunction [14,19].

Previous studies also reported sex differences in treatment, including not only drug underuse but also less complete revascularization and TIMI 3 results in women than in men [11,26]. Differences between women and men with STEMI could involve two more aspects: the disease aetiopathophysiology and social factors. Plaque rupture, which is the most common cause of thrombotic coronary occlusions, has been described more frequently in men than in women with fatal myocardial infarction (men: 76%; women: 55%) [28,29]; however, plaque rupture is as common among women as men with STEMI (men: 50%; women: 48%) [30]. Other sex-specific issues related to atherosclerotic disease are smaller arterial size, potentially more prominent positive remodeling and a greater role of the microvasculature which could contribute

to a lower success with revascularization [31]. It is well known that women are more likely to have unusual mechanisms of coronary artery disease, like dissection, vasospasm or myocardial infarction without angiographic artery obstruction [32,33]. In our study, we excluded patients with non-obstructive coronary artery disease and no evidence of cardiac emboli as the cause of the STEMI in order to have a more homogeneous population. A meta-analysis that included only STEMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention, thus excluding patients without angiographic artery obstruction, also found no adjusted higher risk for 1-year mortality in women [34].

### 3.1. Strengths and weaknesses

DIAMANTE is a single-centre registry, so every patient received a homogeneous reperfusion treatment. Data were obtained from large population with a high proportion of elderly. However, as it happens



**Table 3**

Independent predictors of in-hospital mortality (A) and long-term (B) mortality.

A	OR (95% CI)	p-value
Killip class $\geq$ II	5.4 (2.2–13.6)	<0.001
Haemoglobin (g/dL)	0.8 (0.6–0.9)	0.01
Age (years)	1.04 (1.01–1.07)	0.03
Left ventricular ejection fraction (%)	0.93 (0.90–0.96)	<0.001
Pericardial effusion	7.9 (2.0–31.7)	0.004
Ventricular arrhythmia	7.4 (2.9–18.4)	<0.001
Acute renal failure	3.8 (1.5–9.9)	0.005
TIMI 3 final flow	0.28 (0.1–0.6)	0.001
Sex	1.8 (0.8–4.2)	0.318
B	HR (95% CI)	p-value
Killip class $\geq$ II	2 (1.3–2.9)	0.001
Haemoglobin (g/dL)	0.9 (0.8–0.9)	<0.001
Age (years)	1.05 (1.03–1.07)	<0.001
Left ventricular ejection fraction (%)	0.96 (0.95–0.98)	<0.001
Ventricular arrhythmia	3.1 (1.9–5.0)	<0.001
Acute renal failure	2.5 (1.6–3.9)	<0.001
TIMI 3 final flow	0.6 (0.4–0.9)	0.02
Sex	0.8 (0.5–1.2)	0.410

OR, odds ratio; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

**Appendix A**

Clinical characteristics and treatment by age quartile.

Data presented as n (%) or mean  $\pm$  standard deviation.

	Age quartile (years)				p
	30–52 n = 278	53–62 n = 278	63–76 n = 280	> 76 n = 275	
Female	41 (14.7)	46 (16.6)	60 (21.4)	111 (40.4)	<0.001
Hypertension	87 (31.3)	127 (45.7)	180 (64.3)	207 (75.3)	<0.001
Diabetes	29 (10.4)	49 (17.6)	86 (30.7)	74 (26.9)	<0.001
Chronic renal disease	8 (2.9)	10 (3.6)	28 (10.0)	35 (12.7)	<0.001
Infarct site					0.09
Anterior	118 (42.4)	104 (37.4)	115 (41.1)	122 (44.3)	
Inferior, lateral or posterior	160 (57.6)	174 (62.6)	162 (57.8)	153 (55.7)	
Left bundle branch block	0	0	3 (1.1)	0	
Killip II–IV	36 (12.9)	35 (12.6)	67 (23.9)	92 (33.5)	<0.001
Body mass index	28.3 $\pm$ 5.0	28.2 $\pm$ 4.4	27.6 $\pm$ 4.2	26.7 $\pm$ 3.7	<0.001
Left ventricular ejection fraction (%)	47.4 $\pm$ 11.2	47.5 $\pm$ 11.4	45.1 $\pm$ 12.7	44.0 $\pm$ 12.4	0.001
Hours to reperfusion	4.2 $\pm$ 4.1	4.0 $\pm$ 3.3	4.6 $\pm$ 4.1	5.0 $\pm$ 4.0	0.006
Complete revascularization at discharge	243 (87.7)	226 (81.3)	203 (72.5)	166 (61.3)	<0.001
Beta-blockers at discharge	241 (87.9)	232 (85.9)	218 (82.5)	204 (83.9)	0.32
Beta-blockers at discharge	241 (87.9)	232 (85.9)	218 (82.5)	204 (83.9)	0.32
ACE inhibitors at discharge	239 (87.2)	238 (88.1)	223 (84.5)	195 (80.2)	0.06

ACE = angiotensin-converting enzyme.

in all the studies of nonselected STEMI, we have a lower number of women than men. This fact makes the generalization of our results difficult, particularly in the first age quartile where the rate of women was only 15%.

**3.2. Conclusion**

In patients with acute STEMI, the association of female sex with poor prognosis is mainly explained by age. Sex may not be the predominant factor.

**Funding support**

This work was partially supported by the Red de Investigación Cardiovascular (RiC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, grant number RD120042/0001. The sponsor had no role in the study.

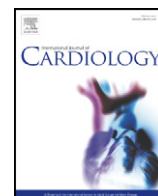
**Conflict of interest**

None. All authors have approved the final article.

**References**

- [1] N. Townsend, M. Nichols, P. Scarborough, M. Rayner, Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015, *Eur. Heart J.* 36 (2015) 2696–2705.
- [2] L. Gholizadeh, P. Davidson, More similarities than differences: an international comparison of CVD mortality and risk factors in women, *Health Care Women Int.* 29 (2008) 3–22.
- [3] D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, D.K. Arnett, M.J. Blaha, M. Cushman, S.R. Das, S. de Ferranti, J.P. Després, H.J. Fullerton, V.J. Howard, M.D. Huffman, C.R. Isasi, M.C. Jiménez, S.E. Judd, B.M. Kissela, J.H. Lichtman, L.D. Lisabeth, S. Liu, R.H. Mackey, D.J. Magid, D.K. McGuire, E.R. Mohler III, C.S. Moy, P. Muntner, M.E. Mussolino, K. Nasir, R.W. Neumar, G. Nichol, L. Palaniappan, D.K. Pandey, M.J. Reeves, C.J. Rodriguez, W. Rosamond, P.D. Sorlie, J. Stein, A. Towfighi, T.N. Turan, S.S. Virani, D. Woo, R.W. Yeh, M.B. Turner, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association, *Circulation* 133 (2016) e38–e360.
- [4] L. Mehta, T. Beckie, H. DeVon, C. Grines, H. Krumholz, M. Johnson, K. Lindley, V. Vaccarino, T. Wang, K. Watson, N. Wenger, Acute myocardial infarction in women. A scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 133 (2016) 916–947.
- [5] N. Chandra, R. Ziegelstein, W. Rogers, A. Tiefenbrunn, J. Gore, W. French, M. Rubison, Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction, *Arch. Intern. Med.* 158 (1998) 981–988.
- [6] L. Biava, P. Scacciarella, C. Calcagnile, P. Dalmaso, F. Conrotto, A. Fanelli, I. Meynet, M. Pennone, M. D'Amico, S. Marra, Sex-related differences in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI: a long-term mortality study, *Cardiovasc. Revasc. Med.* (2015) 135–140.
- [7] A. Nohria, V. Vaccarino, H. Krumholz, Gender differences in mortality after myocardial infarction: why women fare worse than men, *Cardiol. Clin.* 16 (1998) 45–57.
- [8] K. Lee, L. Woodlief, E. Topol, W. Weaver, A. Betriu, J. Col, M. Simoons, P. Aylward, F. Van de Werf, R. Califf, Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients, *Circulation* 91 (1995) 1659–1668.
- [9] S.T. Nauta, J.W. Deckers, R.T. van Domburg, K.M. Akkerhuis, Sex-related trends in mortality in hospitalized men and women after myocardial infarction between 1985 and 2008: equal benefit for women and men, *Circulation* 126 (2012) 2184–2189.
- [10] P.G. Steg, S.K. James, D. Atar, L.P. Badano, C. Blomstrom-Lundqvist, M.A. Borger, C. Di Mario, K. Dickstein, G. Ducrocq, F. Fernandez-Aviles, A.H. Gershlick, P. Giannuzzi, S. Halvorsen, K. Huber, P. Juni, A. Kastrati, J. Knuuti, M. Lenzen, K.W. Mahaffey, M. Valgimigli, A. van 't Hof, P. Widimsky, D. Zahger, ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur. Heart J.* 33 (2012) 2569–2619.
- [11] P.T. O'Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim, D.E. Casey Jr., M.K. Chung, J.A. de Lemos, S.M. Ettinger, J.C. Fang, F.M. Fesmire, B.A. Franklin, C.B. Granger, H.M. Krumholz, J.A. Linderbaum, D.A. Morrow, L.K. Newby, J.P. Ornato, N. Ou, M.J. Radford, J.E. Tamis-Holland, C.L. Tommaso, C.M. Tracy, Y.W. Woo, D.X. Zhao, 2013 ACCF/AHA guideline

- for the management of ST-elevation myocardial infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.* 61 (2013) e78–140.
- [12] World Health Organization, Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group, *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 405 (1968) 5–37.
  - [13] O. Barthélémy, P. Degrell, E. Berman, M. Kerneis, T. Petroni, J. Silvain, L. Payot, R. Choussat, J.P. Collet, G. Helft, G. Montalescot, C. Le Feuvre, Sex-related differences after contemporary primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction, *Arch. Cardiovasc. Dis.* 18 (2015) 428–436.
  - [14] G. D'Onofrio, B. Safdar, J.H. Lichtman, K.M. Strait, R.P. Dreyer, M. Geda, J.A. Spertus, H.M. Krumholz, Sex differences in reperfusion in young patients with st-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study, *Circulation* 131 (2015) 1324–1332.
  - [15] R.P. Dreyer, I. Ranasinghe, Y. Wang, K. Dharmarajan, K. Murugiah, S.V. Nuti, A.F. Hsieh, J.A. Spertus, H.M. Krumholz, Sex differences in the rate, timing, and principal diagnoses of 30-day readmissions in younger patients with acute myocardial infarction, *Circulation* 132 (2015) 158–166.
  - [16] V. Vaccarino, L. Parsons, N.R. Every, H.V. Barron, H.M. Krumholz, Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 participants, *N. Engl. J. Med.* 341 (1999) 217–225.
  - [17] E. Bucholz, N. Butala, S. Rathore, R. Dreyer, A. Lansky, H. Krumholz, Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review, *Circulation* 130 (2014) 757–767.
  - [18] A. Nohria, V. Vaccarino, H.M. Krumholz, Gender differences in mortality after myocardial infarction: why women fare worse than men, *Cardiol. Clin.* 16 (1998) 45–57.
  - [19] D. Radovanovic, P. Erne, P. Urban, O. Bertel, H. Rickli, J.M. Gaspoz, AMIS Plus Investigators, Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry, *Heart* 93 (2007) 1369–1375.
  - [20] R. Henning, T. Lundman, The Swedish Cooperative Study, part I: a description of the early stage, *Acta Med. Scand.* 586 (1975) 27–29 (Suppl.).
  - [21] M. Puletti, L. Sunseri, M. Curione, S.M. Erba, C. Borgia, Acute myocardial infarction: sex-related differences in prognosis, *Am. Heart J.* 108 (1984) 63–66.
  - [22] J. Pardaens, E. Lesaffre, J.L. Willems, H. De Geest, Multivariate survival analysis for the assessment of prognostic factors and risk categories after recovery from acute myocardial infarction: the Belgian situation, *Am. J. Epidemiol.* 122 (1985) 805–819.
  - [23] R.C. Becker, M. Terrin, R. Ross, G.L. Knatterud, P. Desvigne-Nickens, J.M. Gore, E. Braunwald, Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction, *Ann. Intern. Med.* 120 (1994) 638–645.
  - [24] T. Peter, R. Harper, M. Luxton, C. Pennington, G. Sloman, Acute myocardial infarction in women, *Med. J. Aust.* 1 (1978) 189–191.
  - [25] N.D. Wong, L.A. Cupples, A.M. Ostfeld, D. Levy, W.B. Kannel, Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study, *Am. J. Epidemiol.* 130 (1989) 469–480.
  - [26] D.M. Bell, J. Nappi, Myocardial infarction in women: a critical appraisal of gender differences in outcomes, *Pharmacotherapy* 20 (2000) 1034–1044.
  - [27] X. Du, E.S. Spatz, R.P. Dreyer, S. Hu, C. Wu, X. Li, J. Li, S. Wang, F.A. Masoudi, J.A. Spertus, K. Nasir, H.M. Krumholz, L. Jiang, China PEACE Collaborative Group, Sex differences in clinical profiles and quality of care among patients with ST-segment elevation myocardial infarction from 2001 to 2011: insights from the China Patient-Centered Evaluative Assessment of Cardiac Events (PEACE)-retrospective study, *Feb 22 2016. J. Am. Heart Assoc.* 5 (2). , <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.002157> (pii: e002157).
  - [28] J. Langorgen, J. Igland, S.E. Vollset, M. Averina, J.E. Nordrehaug, G.S. Tell, L.M. Irgens, O. Nygård, Short-term and long-term case fatality in 11 878 patients hospitalized with a first acute myocardial infarction, 1979–2001: the Western Norway cardiovascular registry, *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 16 (2009) 621–627.
  - [29] E. Falk, M. Nakano, J.F. Bentzon, A.V. Finn, R. Virmani, Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view, *Eur. Heart J.* 34 (2013) 719–728.
  - [30] G. Guagliumi, D. Capodanno, F. Saia, G. Musumeci, G. Tarantini, R. Garbo, G. Tumminello, V. Sirbu, M. Coccato, M. Fineschi, C. Trani, M. De Benedictis, U. Limbruno, L. De Luca, G. Niccoli, H. Bezerra, E. Ladich, M. Costa, G. Biondi Zoccai, R. Virmani, OCTAVIA trial investigators, Mechanisms of atherothrombosis and vascular response to primary percutaneous coronary intervention in women versus men with acute myocardial infarction: results of the OCTAVIA study, *JACC Cardiovasc. Interv.* 7 (2014) 958–968.
  - [31] C.N. Bairey Merz, L.J. Shaw, S.E. Reis, V. Bittner, S.F. Kelsey, M. Olson, B.D. Johnson, C.J. Pepine, S. Mankad, B.L. Sharaf, W.J. Rogers, G.M. Pohost, A. Lerman, A.A. Quyyumi, G. Sopko, WISE investigators, Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study, part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease, *J. Am. Coll. Cardiol.* 47 (2006) S21–S29 (Suppl.).
  - [32] H.R. Reynolds, M.B. Srichai, S.N. Iqbal, J.N. Slater, G.B.J. Mancini, F. Feit, I. Pena-Sing, L. Axel, M.J. Attubato, L. Yatskar, R.T. Kalhorn, D.A. Wood, I.V. Lobach, J.S. Hochman, Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease, *Circulation* 124 (2011) 1414–1425.
  - [33] E.A. Thompson, S. Ferraris, T. Gress, V. Ferraris, Gender differences and predictors of mortality in spontaneous coronary artery dissection: a review of reported cases, *J. Invasive Cardiol.* 17 (2005) 59–61.
  - [34] S.B. Panchoy, G.P. Shantha, T. Patel, L.J. Cheskin, Sex differences in short-term and long-term all-cause mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention: a meta-analysis, *JAMA Intern. Med.* 174 (2014) 1822–1830.



# Very low risk ST-segment elevation myocardial infarction? It exists and may be easily identified



Felipe Díez-Delhoyo<sup>a,1,2</sup>, María Jesús Valero-Masa<sup>a,1,2</sup>, Jesús Velásquez-Rodríguez<sup>a,1,2</sup>, Carolina Devesa-Cordero<sup>a,1,2</sup>, Iago Sousa-Casasnovas<sup>a,1,2</sup>, Miriam Juárez<sup>a,1,2</sup>, Rocío Angulo-Llanos<sup>a,1,2</sup>, Francisco Fernández-Avilés<sup>a,b,1,2</sup>, Manuel Martínez-Sellés<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Universidad Complutense Madrid, Spain

<sup>c</sup> Universidad Europea Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 13 May 2016

Received in revised form 10 November 2016

Accepted 14 November 2016

Available online 17 November 2016

### Keywords:

Length of stay

ST-segment elevation myocardial infarction

Outcomes

Primary percutaneous coronary intervention

Outcomes

## ABSTRACT

**Background:** Early discharge protocols have been proposed for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) low risk patients despite the existence of few but significant cardiovascular events during mid-term follow-up. We aimed to identify a subgroup of patients among those considered low-risk in which prognosis would be particularly good.

**Methods:** We analyzed 30-day outcomes and long-term follow-up among 1.111 STEMI patients treated with reperfusion therapy.

**Results:** Multivariate analysis identified seven variables as predictors of 30-day outcomes: Femoral approach; age > 65; systolic dysfunction; postprocedural TIMI flow < 3; elevated creatinine level > 1.5 mg/dL; stenosis of left-main coronary artery; and two or higher Killip class (FASTEST). A total of 228 patients (20.5%), defined as very low-risk (VLR), had none of these variables on admission. VLR group of patients compared to non-VLR patients had lower in-hospital (0% vs. 5.9%;  $p < 0.001$ ) and 30-day mortality (0% vs. 6.25%;  $p < 0.001$ ). They also presented fewer in-hospital complications (6.6% vs. 39.7%;  $p < 0.001$ ) and 30-day major adverse events (0.9% vs. 4.5%;  $p = 0.01$ ). Significant mortality differences during a mean follow-up of  $23.8 \pm 19.4$  months were also observed (2.2% vs. 15.2%;  $p < 0.001$ ). The first VLR subject died 11 months after hospital discharge. No cardiovascular deaths were identified in this subgroup of patients during follow-up.

**Conclusions:** About a fifth of STEMI patients have VLR and can be easily identified. They have an excellent prognosis suggesting that 24–48 h in-hospital stay could be a feasible alternative in these patients.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is a major worldwide concern with a year incidence of 60 to 100/100.000 [1]. In the last decades, decreasing trends in this incidence in parallel with a decline in mortality rates have been reported [2]. An increase in the use and quality of reperfusion therapies, mainly primary percutaneous coronary intervention (PCI), together with the development of new antithrombotic treatments are hypothesised as the main reasons for this reduction [3]. Notwithstanding, mortality rates, despite different

between patient categories, are still significant, with current reported overall in-hospital death rates up to 5–10% [1,4]. Furthermore, healthcare costs associated with STEMI hospitalization are high, especially in the PCI era [5,6]. In this regard, there is a growing interest on identifying low-risk groups of patients in which an early discharge strategy (48–72 h) would be feasible and safe. This may lead to a decrease in lengths of stay (LOS), and, subsequently, healthcare costs and resources use. A previous early discharge risk score has been published [7], and early discharge protocols have proven to be a valid alternative for low-risk patients [8–14], who may represent up to 50–70% of all STEMI subjects [11,14]. However, cardiovascular events and STEMI-related complications according to previous evidence still occur in this subgroup of patients [8,9,11,12], mainly during medium-term follow-up.

Our objective was to identify STEMI patients with excellent short and long-term follow up, as the identification of these very-low-risk (VLR) subjects could safely result in very-early discharge protocols (24 h) [15].

\* Corresponding author at: Department of Cardiology, Hospital General Universitario, Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid, Spain.

E-mail address: [mmselles@secardiologia.es](mailto:mmselles@secardiologia.es) (M. Martínez-Sellés).

<sup>1</sup> All authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

<sup>2</sup> The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.



## 2. Methods

### 2.1. Study population

Patients were identified from the prospectively collected registry DIAMANTE (*Descripción del Infarto Agudo de Miocardio: Actuaciones, Novedades, Terapias y Evolución* – Description of Acute Myocardial Infarction: Management, New Therapies and Evolution). This database includes patients with STEMI admitted to the Coronary Intensive Care Unit of the Gregorio Marañón General Hospital (Madrid, Spain), a primary PCI-capable tertiary centre with a spoke-hub distribution (connected to several secondary “spoke” centres) offering service “24/7”, between January 2010 and April 2015. Patients were discharged both from the central hospital and the secondary centres, and afterwards contacted by telephone at 30-days and 12 months post-STEMI, and annually thereafter. Informed consent was obtained from all patients.

#### 2.1.1. Inclusion criteria

Eligible patients were 18 years of age or older who had a STEMI diagnosis performed by a cardiologist, according to the presence of chest pain and current ST-segment elevation criteria [1]. All the subjects underwent urgent reperfusion therapy, both primary PCI and pharmacological fibrinolysis (mainly receiving the fibrin-specific agent tenecteplase). Patients presenting within 12–24 h of symptoms onset who persisted with clinical and electrocardiographic evidence of ongoing ischemia were also included. In case of failed fibrinolysis (ST-segment resolution < 50% at 60–90 min; absence of typical reperfusion arrhythmia and/or chest pain), rescue PCI was immediately indicated. According to the “pharmacoinvasive” strategy currently recommended [1], early angiography after successful fibrinolysis was routinely conducted within the first 24 h. Which reperfusion therapy was conducted was up to the discretion of the clinicians that decided on a case-by-case basis.

Exclusion criteria included: patients presenting with more than 24 h of symptom onset or who did not undergo any reperfusion therapy; out-of hospital cardiac arrest patients regardless of the first electrocardiogram rhythm; subjects who required endotracheal intubation prior to hospital arrival; and patients with non-obstructive coronary artery disease and no evidence of cardiac emboli as the cause of the STEMI (e.g. Tako-Tsubo Syndrome or coronary vasospasm).

#### 2.2. Endpoints

Demographics, potential etiologic associations including cardiovascular risk factors, clinical presentation, coronary distribution, treatment modality, and in-hospital and long-term outcomes were determined through medical record review, and, when necessary, through telephone follow-up.

The primary endpoint in this study was a composite of death from any cause during hospitalization and fatal and non-fatal major adverse events (MAE) in the first 30 days. The secondary endpoint was a composite of in-hospital complications. Deaths from any cause during follow up were also recorded. MAE included any acute coronary syndrome or need for revascularization; major bleeding (according to types 2, 3 and 5 of the Consensus Report from the Bleeding Academic Research Consortium [16]); and hospital admission due to heart failure, infection or other significant cause. In-hospital serious events collected included malignant arrhythmias (except primary ventricular fibrillation (VF) or ventricular tachycardia within the first 24 h); paroxysmal atrial fibrillation; acute pericarditis; heart tamponade; acute kidney injury (defined as a 50% increase of serum creatinine levels on arrival); puncture-related complication; major bleeding [16]; stroke (including transient ischemic attack); heart failure/cardiogenic shock; infection (requiring antibiotic treatment initiation); reinfarction; others of interest; and death from any cause. Two physicians (FDD and MVM) adjudicated the endpoints. Both were blinded to patient's outcomes and characteristics during the STEMI admission. In case of discordance, a third physician (MMS) assigned the endpoint.

The study complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of our institution.

#### 2.3. Statistical analysis

Continuous variables are presented as means ( $\pm$ SD) and categorical variables are presented as frequencies and percentages. Continuous variables were tested by using a Student *t*-test and categorical variables by using the  $\chi^2$  test. Univariate relations between variables and the primary endpoint were assessed by logistic regression analysis. ROC-curve analysis provided appropriate cutoff values for continuous variables, in order to simplify the final model. Multiple logistic regression and Cox regression analysis were performed to identify predictor variables. Kaplan–Meier methods were used to estimate survival curves for follow-up events. Statistical analysis was performed with the SPSS 20.0 statistical package (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

The following variables were entered in the multivariate model when they were significantly related to the primary endpoint at univariate analysis: age, body mass index, sex, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, smoking, peripheral arterial disease, chronic kidney disease, previous history of atrial fibrillation, previous stroke/transient ischemic attack, anticoagulation treatment, previous coronary artery bypass graft surgery, chronic pulmonary obstructive disease, anemia, active cancer, chronic heart failure, basic activities of daily living dependence, systolic/diastolic blood pressure and heart rate on arrival, infarct location, time-to-treatment, Killip class at presentation, angiography approach (radial or femoral), early VF (0–24 h), acute atrioventricular block, type of reperfusion therapy, preprocedural and postprocedural TIMI (thrombolysis

in myocardial infarction) flow, multivessel disease, procedural success, type and use of stent, serum creatinine and hemoglobin levels, systolic dysfunction (considered to be present if left ventricular ejection fraction (LVEF) was <50%), presence of pericardial effusion, right ventricular dilatation/dysfunction and mitral insufficiency (grades 0–4) on echocardiography (performed within the first 24 h of hospitalization).

We forced the inclusion of left main disease in the final multivariate analysis (including left main STEMI, observed in 6 patients, as well as any significant lesion on the left main coronary artery, present in 18 patients) for three reasons. First, it nearly reached statistical significance. Second, previous evidence supports its identification as a predictor of worse outcomes [17,18]. Third, we considered it would not be reasonable to suggest a prompt discharge in patients with such severe coronary artery disease.

## 3. Results

A total of 1111 patients were included in the final analysis, 853 were males (76.8%). Mean age was  $64.1 \pm 14.0$  years. Nine patients were missing at 30-day follow-up (0.8%), and long-term follow-up data could not be recorded in 22 patients (2.0%). Mean follow-up was  $23.8 \pm 19.4$  months.

Multivariate analysis identified seven variables as predictors of the primary endpoint: Femoral approach; age > 65; systolic dysfunction; postprocedural TIMI flow < 3; elevated creatinine level > 1.5 mg/dL; stenosis of left-main coronary artery ( $p = 0.06$ ); and two or higher Killip class (FASTEST). Appropriate cut-off values were established according to statistical and clinical significance. Table 1 depicts the results of the final multivariate analysis for the primary endpoint. VLR group of patients was defined as those without any of these predictive variables. A total of 228 subjects (20.5%) matched the previous criteria. Patient characteristics and angiographic findings are described in Table 2 (overall and by groups).

Patients in the VLR group, compared to those in the non-VLR group, had fewer cardiovascular risk factors and significant comorbidities, presented less commonly as an anterior STEMI (24.1% vs. 45.2%;  $p < 0.001$ ), had shorter reperfusion times ( $3.65 \pm 3.16$  vs.  $4.64 \pm 4.0$  h;  $p < 0.001$ ) and a higher prevalence of one-vessel disease (73.7% vs. 51.2%;  $p < 0.001$ ). In addition, a complete revascularization of all significant coronary arteries stenosis prior to hospital discharge was more frequent in the VLR group (90.8% vs. 71.7%;  $p < 0.001$ ) as well as the use of drug eluting stents in the culprit artery (66.6% vs. 56.7%;  $p = 0.002$ ). During hospitalization, 15 patients in the VLR group developed in-hospital complications (6.6%) compared to 343 patients (39.7%) in the non-VLR group ( $p < 0.001$ ). All complications in the VLR were observed within the first 24 h after hospital admission (five transient atrial fibrillation episodes, two acute pericarditis, one acute kidney injury completely resolved with hydration, one nasopharyngeal and one lower gastrointestinal bleeding requiring blood transfusion, one early acute stent thrombosis, one chronic obstructive pulmonary disease infection-related exacerbation, one intestinal microperforation that did not require surgery and one patient who had mild pulmonary congestion after the primary PCI). No in-hospital deaths were observed in the VLR group, in contrast to 51 (5.9%) in the non-VLR group (Table 3). LOS was shorter in VLR subjects ( $4.8 \pm 16.4$  days vs.  $7.8 \pm 14.1$  days;  $p = 0.012$ ), as well as the proportion of patients discharged within the first 2-days (37.28% vs. 20.26%), 3-days (67.54% vs. 35%) and 5-days (92.8% vs. 69.4%). No differences in the use of betablockers (82.3% VLR vs. 85.8% non-VLR;  $p = 0.19$ ) or angiotensin converting-enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers (82.7% VLR vs. 86.0% non-VLR;  $p = 0.21$ ) were observed.

In the 30 days after discharge follow-up no deaths from any cause were reported in the VLR group (including in and out of hospital fatal events), compared to 54 patients who died in the non-VLR group (51 subjects during hospitalization and other 3 in the first 30 days after discharge). Only two (0.9%) non-fatal MAE were observed in the VLR group (one patient was admitted due to mild heart failure and one with a symptomatic postmyocardial infarction pericarditis), in contrast to 34 (4.2%) non-fatal MAE in the non-VLR group. The primary endpoint was more frequent in the VLR group (0.9% vs. 10.2%;  $p = 0.004$ ) (Table 3).

**Table 1**  
Predictors of the primary endpoint.

Variables	OR	95% C.I. for OR	p
Femoral approach	1.8	1.3–2.5	<0.001
Age > 65	2.5	1.8–3.3	<0.001
Systolic dysfunction	1.7	1.2–2.3	0.001
TIMI flow < 3	1.8	1.2–2.7	0.003
Elevated creatinine > 1.5 mg/dL	5.4	2.6–11.4	<0.001
Stenosis of left-main	2.6	0.9–7.2	0.06
Two or higher Killip class	5.8	3.9–8.5	<0.001

Age (years); systolic dysfunction is defined as left ventricular ejection fraction < 50%; TIMI flow < 3 accounts for postprocedural TIMI flow; creatinine levels are measured upon arrival; left main disease is defined as any significant stenosis (>50%).

During long-term follow-up, five patients in the VLR group (2.2%) died compared to 131 (15.2%) in the non-VLR group ( $p < 0.001$ ). The first VLR individual died 11 months after the initial STEMI due to endstage cancer. Two other subjects died due to cancer progression, one to chronic obstructive pulmonary disease and the fifth cause of death could not be identified. Fig. 1 illustrates the Kaplan–Meier estimated rate of death from any cause.

To compare our patient profile with the previous described score [7], we retrospectively calculate the Zwolle score in our sample, considering low-risk patients those with a punctuation of 3 or less [13,14,22,23]. A total of 803 patients (72.28%) matched the criteria. In accordance with previous reported data, low-risk Zwolle patients, as compared to our VLR patients, had more in-hospital complications (21.2% vs. 6.6%),

**Table 2**  
Baseline characteristics and angiographic/echocardiographic findings, overall and by groups.

Variable		N	VLR group	Non-VLR group	p	Global
Age		1111	228 (20.5%)	863 (77.7%)		1111
			52.79 ± 7.29	66.9 ± 13.81	<0.001	64.08 ± 14.03
Weight		977	76.15 ± 14.05	83.84 ± 17.08	0.004	77.73 ± 15.01
Height		958	170.42 ± 8.53	166.31 ± 8.74	0.141	167.16 ± 8.84
Sex (male)		1111	83.3%	75.2%	0.01	76.8%
Hypertension		1111	42.1%	57.1%	<0.001	54.1%
Diabetes		1111	11.4%	24%	<0.001	21.4%
Dyslipidemia		1111	41.7%	47.5%	0.116	46.1%
Active smoking		1111	64.5%	39.4%	<0.001	44.5%
Peripheral artery disease		1111	2.2%	5.0%	0.068	4.3%
Chronic kidney disease		1111	1.3%	8.6%	<0.001	7.3%
Atrial fibrillation		1111	1.3%	5.1%	0.012	4.2%
Stroke/transient ischemic attack		1111	2.6%	5.4%	0.079	5%
Anticoagulation		1111	2.2%	5%	0.068	4.3%
Cardiac surgery		1111	0.9%	2.5%	0.126	2.2%
Chronic obstructive pulmonary disease		1111	3.0%	7.9%	0.011	7.1%
Anemia		1111	0.4%	5.5%	0.001	4.5%
Active cancer		1111	1.7%	4.3%	0.074	3.7%
Heart failure		1109	0%	3.7%	0.003	3%
BADL dependence		1111	0.4%	3.5%	0.014	3%
Heart rate		1109	75.98 ± 15.86	78.49 ± 27.57	0.029	78.02 ± 25.55
SBP		1109	136.82 ± 28.75	132.24 ± 30.03	0.314	132.76 ± 29.99
DBP		1109	79.52 ± 18.24	75.69 ± 17.68	0.787	76.24 ± 19.95
Anterior STEMI		1111	24.1%	45.2%	<0.001	41.3%
Killip	I	1111	100%	74.4%	<0.001	79.3%
	II–III		0%	15.2%		12.1%
	IV		0%	10.3%		8.6%
Radial approach		1104	100%	65.5%	<0.001	72.3%
Atrio-ventricular Block		1109	4.8%	9.5%	0.024	8.6%
Primary VF/VT		1109	6.6%	8.5%	0.354	8.1%
Fibrinolysis		1111	12.7%	10.1%	0.25	10.8%
Successful fibrinolysis		120	48.3%	27.6%	0.04	33.3%
Time to reperfusion		1106	3.65 ± 3.16	4.64 ± 4.0	0.001	4.45 ± 3.87
Initial TIMI	0–I	1108	72.8%	79.8%	0.022	78.3%
	2–3		27.2%	20.2%		21.7%
Final TIMI	3	1108	100%	79.8%	<0.001	83.8%
	<3		0%	20.2%		16.2%
Stent	No	1111	2.2%	7.8%	0.002	7.1%
	BMS		31.6%	35.6%		34.7%
	DES		66.6%	56.7%		58.2%
Vessel disease	1	1107	73.7%	51.2%	<0.001	56.1%
	2		19.3%	28.2%		26.2%
	3		7%	17.5%		15.2%
	LM		0%	2.7%		2.2%
Complete Revasc		1107	90.8%	71.7%	<0.001	75.7%
Creatinine		1104	0.85 ± 0.18	1.04 ± 0.61	<0.001	0.99 ± 0.56
Hemoglobin		1104	14.70 ± 1.47	14.01 ± 1.87	<0.001	14.16 ± 1.82
LVEF		1103	56.59 ± 4.66	43.35 ± 11.77	<0.001	46.02 ± 12.02
Pericardial effusion		1100	0.4%	2.5%	0.049	2.3%
RV dilatation/dysfunction		1100	7%	9.8%	0.209	9.2%
Mitral insufficiency	0–2	1100	99.2%	95.9%	0.019	96.6%
	3–4		0.8%	4.1%		3.4%

VLR (very low-risk patients according to FASTEST); non-VLR (non-very low-risk patients); BADL (basic activities of daily life); SBP (systolic blood pressure); DBP (diastolic blood pressure); VF/VT (ventricular fibrillation/ventricular tachycardia); TIMI (thrombolysis in myocardial infarction); BMS (bare metal stent); DES (drug-eluting stent); LM (left main); Complete revasc (complete revascularization prior to hospital discharge); LVEF (left ventricular ejection fraction); RV (right ventricle). The next variables are expressed in its respective measurement's units: age (years); weight (kilograms); height (meters); HR (beats per minute); SBP and DBP (mm Hg); creatinine (mg/dL); hemoglobin (g/L); LVEF (%).

more 30-day MAE (3.7% vs. 0.9%), and mortality, not only during hospital stay, but also during 30-day and overall follow-up, was slightly superior (Fig. 2).

#### 4. Discussion

The main finding of our study is that, in conscious-arriving STEMI patients undergoing reperfusion therapy, approximately one fifth present excellent short- and long-term prognosis. The identification of such patients can be easily performed within the first 24 h after first medical contact using the FASTEST score. In this subgroup, non-fatal in-hospital complications that may defer hospital discharge and influence outcomes were all diagnosed within the first day.

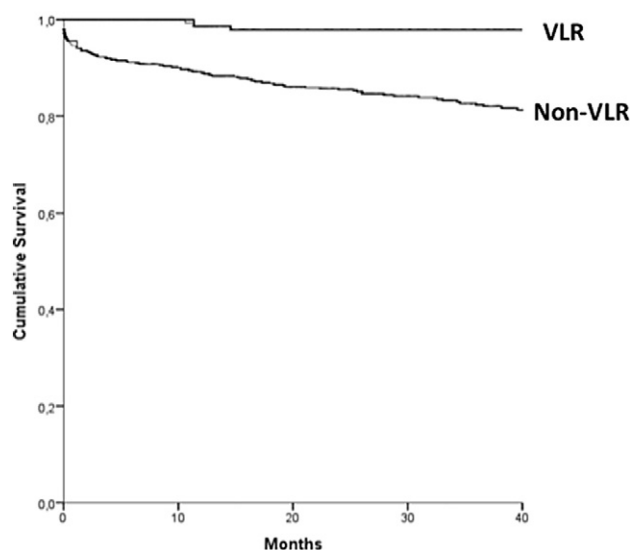
In the last decades, especially since the introduction of primary PCI, evidence has grown supporting the implementation of early discharge protocols after 48–72 h of hospital stay [8–12]. This decline in LOS has not been accompanied by an increase in adverse outcomes [19–20]; in fact the opposite could be true. Recently, Agarwal et al. have described LOS as an independent predictor of long-term mortality after adjustment for possible cofounders in STEMI patients undergoing primary PCI [21]. In this regard, up to 60% of STEMI patients are discharged within the first four days after hospital admission in current reported studies [8,10]. Despite existing evidence, STEMI guidelines do not provide specific criteria for determining an optimal LOS [22], and the European Society of Cardiology guidelines' level of recommendation for early discharge in selected patients is IIb [1].

Risk scores can help to identify low-risk patients in which early discharge protocols would be easily implemented. To date, the Zwolle score, described by De Luca et al. in 2004 [7], has proven itself as a useful index for risk stratification after primary PCI. This score has been validated in several studies and may be utilized in up to 60–70% of all STEMI patients [13,14,23,24]. Even though the Zwolle risk score permits an early discharge in the majority of subjects, death rates from any cause at 30 days reach 0.5–1% [7,13,14], long-term outcomes are lacking, and around 18% of patients develop formal contraindications for early discharge [7,23]. In the same way, other authors have reported low but significant events in supposed low risk/early discharged patients: 1% 30-day mortality rate [8,12]; 5% rate of 30-day non-MACE [11]; and 4% 584-days mortality rate [12].

**Table 3**  
Outcomes according to group. VLR (very low-risk); non-VLR (non-very low-risk).

Event	VLR group	Non-VLR group	p
In-hospital mortality	0 (0%)	51 (5.9%)	<0.001
In-hospital non-fatal complications	15 (6.6%)	343 (39.7%)	<0.001
Malignant arrhythmias	0 (0%)	42 (4.8%)	0.001
Atrial fibrillation	5 (2.2%)	70 (8.1%)	0.002
Acute pericarditis	2 (0.9%)	23 (2.7%)	0.109
Heart tamponade	0 (0%)	11 (1.3%)	0.086
Acute kidney injury	1 (0.4%)	108 (25%)	<0.001
Major bleeding	2 (0.9%)	42 (4.8%)	0.006
Vascular complication	0 (0%)	16 (1.9%)	0.038
Stroke	0 (0%)	8 (0.9%)	0.145
Heart failure/shock	1 (0.4%)	167 (19.4%)	<0.001
Infection	1 (0.4%)	52 (6%)	<0.001
Reinfarction	1 (0.4%)	10 (1.2%)	0.333
Others	1 (0.4%)	81 (9.4%)	<0.001
Primary endpoint	2 (0.9%)	88 (10.2%)	0.004
30-day MAE	2 (0.9%)	37 (4.5%)	0.01
All-cause death	0 (0%)	3 (0.4%)	0.373
ACS/revascularization	0 (0%)	2 (0.2%)	0.467
Major bleeding	0 (0%)	7 (0.9%)	0.172
Heart failure	1 (0.4%)	15 (1.9%)	0.147
Infection	0 (0%)	4 (0.5%)	0.303
Others	1 (0.4%)	6 (0.7%)	0.666
Follow-up all-cause mortality	5 (2.2%)	131 (15.2%)	0.0001

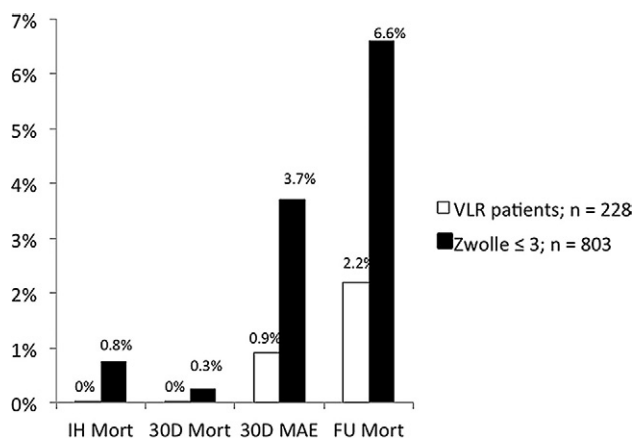
The primary endpoint was a composite of in-hospital mortality and 30-day MAE (major adverse events); ACS (acute coronary syndrome).



**Fig. 1.** Kaplan-Meier estimated 40-month rate of survival by groups. VLR (very low-risk); non-VLR (non-very-low risk).

Regarding our results, we can affirm that within the totality of patients considered low risk in the previous registries and trials, a considerable proportion of them have a conspicuously benign long-term prognosis, with no death in the first eleven months after the initial event. Moreover, we could not identify cardiovascular events in the first 30 days or cardiovascular mortality in the long-term follow-up of these patients. In line with previous reports [25], all in-hospital non-fatal complications were diagnosed within the first 24 h, facilitating risk stratification from that early point. As some physicians may not even accept a 1% 30-day mortality rate when discharging patients home, we believe that this new patient profile may encourage more aggressive discharge protocols. In our experience, more than 70% of VLR subjects stayed more than two days hospitalised despite their lower risk (and one third more than 72 h). This fact highlights the potential benefit that the FASTEST could have in real-world STEMI patients.

The comparison between VLR patients identified with the FASTEST and Zwolle's low-risk subjects in our sample highlights the existing differences in short, mid and long-term outcomes. In our opinion, these differences do not imply that current risk stratification protocols need to be reviewed, but quite the opposite. To some extent, certain risks can't be completely eliminated, and our low mortality rates in



**Fig. 2.** Comparison of outcomes in low-risk patients defined by FASTEST (femoral approach; age > 65; systolic dysfunction; postprocedural TIMI flow <3; elevated creatinine level > 1.5 mg/dl; stenosis of left-main coronary artery; and two or higher Killip class) and Zwolle scores. In-hospital mortality (IH Mort), 30-day mortality (30D Mort), 30-day major adverse events (30D MAE) and mortality during follow-up (FU Mort).



Zwolle's low risk subjects are comparable to others reported [8,11,12]. Our overall results are also consistent with similar real-world registries of patients with STEMI treated with angioplasty. Campo et al. recently reported a 5.5% 30-day rate of AMI and all-cause mortality in 4764 patients [26], and also a 17.5% 3-year mortality rate in 11,118 patients included in the REAL Registry [27]. This data suggests that our results, and thus our proposed patient selection criteria, may be safely extrapolated to other institutions and contexts, especially since an invasive strategy has been widely embraced in the STEMI context.

We therefore consider that our results support the fact that almost 70% of STEMI patients are suitable for discharge within 48–72 h (when no in-hospital complications are present), and that a considerable proportion among them, easy identifiable, may even have better outcomes. In this regard, we support the implementation of very early discharge strategies (between 24 and 48 h) in these VLR patients. Moreover, taking into account that healthcare systems following a spoke-hub model are increasingly being settled (transferring STEMI patients for primary PCI and afterwards returning them to their assigned hospital), we consider that this VLR profile is very attractive, as subjects can be monitored during the first 24 h, then transferred to spoke centres and managed according to local protocols.

Interestingly, we found that the radial approach was an independent predictor of good outcomes. This finding supports recent reported reduced vascular complications and overall mortality compared to the femoral approach [28,29]. Since the radial access facilitates patient's prompt mobility, it is a very interesting point to include it in the early-discharge protocols currently under use. The latter would be of special interest in the United States context, where early discharge strategies are commonly performed, and the use of the radial artery access in the STEMI context is still not widespread [30].

Although the majority of patients underwent primary PCI, 11% received fibrinolysis treatment, a similar rate in both groups. It should be noted that the VLR group also includes patients with failed fibrinolysis. Data regarding early discharge in patients undergoing fibrinolysis come from old clinical trials [31,32], which defined early discharge between 72 and 96 h compared to a 7–10 days conventional hospital stay. Evidence of early discharge (<72 h) in patients receiving prompt PCI after fibrinolytic treatment is lacking. Since the majority of patients undergoing rescue PCI are cannulated through the radial artery, we consider that the same early-discharge protocols could be applied to this sort of patients when properly selected.

Another engaging point of our study is that the prevalence of early VF was equally found in both groups. Furthermore, VLR patients with early VF did not develop any arrhythmic issue afterwards. Despite the existence of conflicting data regarding in hospital outcomes in patients with early malignant arrhythmias [33], we believe that the mere fact of suffering a VF, provided that a prompt defibrillation is administered, should not be a pretext for a long in-hospital stay.

## 5. Limitations

The main limitations of our study are those applicable to all retrospective and unicentric analyses. In addition, a modest sample size also has to be considered as a limitation, especially when identifying multiple predictors with a low rate of events per variable. The fact that the group of patients considered VLR had an excellent outcome might be, in part, attributable to a longer in-hospital stay, as it may be argued that a more complete treatment might be initiated before discharge together with a closer ECG monitoring. It should be underlined that no differences in betablockers use prior to discharge were observed in both groups, and that benefits from betablockers in patients with preserved systolic function after a STEMI are not clear. Moreover, many hitches cannot be avoided with larger LOS, and there is concerning evidence of a possible harmful effect of larger LOS in STEMI patients [21]. In this regard we believe that the fact that our VLR patients' LOS was around five days does not represent a truly

limitation, but actually highlights the big margin of improvement we still have in daily clinical practice.

In spite of a significant trend towards shorter in-hospital stays in selected STEMI patients in our environment, we believe that further and larger studies, especially clinical trials, are needed to verify whether very early discharge protocols are completely safe and cost-effective, and to define specific discharge timings. In any case, our results support the utilization of such protocols in selected patients. Upcoming clinical practice guidelines should probably translate current evidence to encourage early discharge when indicated.

## 6. Conclusion

A fifth of STEMI patients has VLR and can be easily identified using the FASTEST score. Prognosis of this selected group is remarkable good within the first year. Very early discharge protocols (24–48 h) might be safely implemented in this subgroup of patients.

## Funding support

This work was partially supported by the Red de Investigación Cardiovascular (RiC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain (RD120042/0001).

## Conflicts of interest

None.

## Acknowledgments

None.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.276>.

## References

- [1] P.G. Steg, S.K. James, D. Atar, et al., ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, *Eur. Heart J.* 33 (2012) 2569–2619.
- [2] D.D. McManus, J. Gore, J. Yarzebski, et al., Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI, *Am. J. Med.* 124 (2011) 40–47.
- [3] P. Widimsky, W. Wijns, J. Fajadet, et al., Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries, *Eur. Heart J.* 31 (2010) 943–957.
- [4] D.S. Meneses, E.D. Peterson, Y. Wang, et al., Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI, *N. Engl. J. Med.* 369 (2013) 901–909.
- [5] M. Aasa, M. Henriksson, M. Dellborg, et al., Cost and health outcome of primary percutaneous coronary intervention versus thrombolysis in acute ST-segment elevation myocardial infarction – results of the Swedish Early Decision reperfusion Study (SWEDES) trial, *Am. Heart J.* 160 (2010) 322–328.
- [6] A. Lamy, W.R. Tong, K. Baine, et al., Cost implication of an early invasive strategy on weekdays and weekends in patients with acute coronary syndromes, *Can. J. Cardiol.* 31 (2015) 314–319.
- [7] G. De Luca, H. Suryapranata, A.W. van 't Hof, et al., Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge, *Circulation* 109 (2004) 2737–2743.
- [8] R.V. Swaminathan, S.V. Rao, L.A. McCoy, et al., Hospital length of stay and clinical outcomes in older STEMI patients after primary PCI: a report from the National Cardiovascular Data Registry, *J. Am. Coll. Cardiol.* 65 (2015) 1161–1171.
- [9] C.L. Grines, D.L. Marsalese, B. Brodie, et al., Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.* 31 (1998) 967–972.
- [10] C.T. Chin, W.S. Weintraub, D. Dai, et al., Trends and predictors of length of stay after primary percutaneous coronary intervention: a report from the CathPCI registry, *Am. Heart J.* 162 (2011) 1052–1061.
- [11] D.A. Jones, K.S. Rathod, J.P. Howard, et al., Safety and feasibility of hospital discharge 2 days following primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction, *Heart* 98 (2012) 1722–1727.

- [12] A. Noman, A.G. Zaman, C. Schechter, et al., Early discharge after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction, *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* 2 (2013) 262–269.
- [13] D.A. Schellings, A. Adiyaman, E. Giannitsis, et al., Early discharge after primary percutaneous coronary intervention: the added value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to the Zwolle risk score, *J. Am. Heart Assoc.* 3 (2014), e001089.
- [14] M.A. Kotowycz, R.P. Sval, R. Afzal, et al., Can we improve length of hospitalization in ST elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention? *Can. J. Cardiol.* 25 (2009) 585–588.
- [15] R. Jirmár, P. Widimský, J. Capek, et al., Next day discharge after successful primary angioplasty for acute ST elevation myocardial infarction. An open randomized study “Prague-5”, *Int. Heart J.* 49 (2008) 653–659.
- [16] R. Mehran, S.V. Rao, D.L. Bhatt, et al., Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium, *Circulation* 123 (2011) 2736–2747.
- [17] M.S. Lee, M.Q. Dahodwala, Percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction due to unprotected left main coronary artery occlusion: status update 2014, *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 85 (2015) 416–420.
- [18] S. Puricel, P. Adorjan, M. Oberhänsli, et al., Clinical outcomes after PCI for acute coronary syndrome in unprotected left main coronary artery disease: insights from the Swiss Acute Left Main Coronary Vessel Percutaneous Management (SALVage) study, *EuroIntervention* 7 (2011) 697–704.
- [19] F.A. Spencer, D. Lessard, J.M. Gore, et al., Declining length of hospital stay for acute myocardial infarction and postdischarge outcomes: a community-wide perspective, *Arch. Intern. Med.* 164 (2004) 733–740.
- [20] A. Barchielli, D. Balzi, N. Marchionni, et al., Early discharge after acute myocardial infarction in the current clinical practise. Community data from the AMI-Florence Registry, Italy, *Int. J. Cardiol.* 114 (2007) 57–63.
- [21] S. Agarwal, A. Parashar, A. Garg, et al., Length of stay and long-term mortality following ST elevation myocardial infarction, *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 86 (2015) S1–S7.
- [22] P.T. O’Gara, F.G. Kushner, D.D. Ascheim, et al., ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013 (61) (2013) e78–140.
- [23] M.A. Kotowycz, T.L. Cosman, C. Tartaglia, et al., Safety and feasibility of early hospital discharge in ST-segment elevation myocardial infarction — a prospective and randomized trial in low-risk primary percutaneous coronary intervention patients (the Safe-Depart Trial), *Am. Heart J.* 159 (2010) 117e1–117e6.
- [24] T. Melberg, M. Jørgensen, S. Ørn, et al., Safety and health status following early discharge in patients with acute myocardial infarction treated with primary PCI: a randomized trial, *Eur. J. Prev. Cardiol.* 22 (2015) 1427–1434.
- [25] B.K. Nallamothu, E.H. Bradley, H.M. Krumholz, Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention, *N. Engl. J. Med.* 357 (2007) 1631–1638.
- [26] G. Campo, F. Saia, G. Percoco, et al., Long-term outcome after drug eluting stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: data from the REAL Registry, *Int. J. Cardiol.* 140 (2010) 154–160.
- [27] G. Campo, F. Saia, P. Guastaroba, et al., Prognostic impact of hospital readmissions after primary percutaneous coronary intervention, *Arch. Intern. Med.* 171 (2011) 1948–1949.
- [28] M. Valgimigli, A. Gagnor, P. Calabró, et al., Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial, *Lancet* 385 (2015) 2465–2476.
- [29] I. Bernat, D. Horak, J. Stasek, et al., ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial, *J. Am. Coll. Cardiol.* 63 (2014) 964–972.
- [30] E.L. Hannan, L.S. Farrell, G. Walford, et al., Utilization of radial artery access for percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction in New York, *JACC Cardiovasc. Interv.* 7 (2014) 276–283.
- [31] L.K. Newby, E.L. Eisenstein, R.M. Califf, et al., Cost effectiveness of early discharge after uncomplicated acute myocardial infarction, *N. Engl. J. Med.* 342 (2000) 749–755.
- [32] L.K. Newby, R.M. Califf, A. Guerci, et al., Early discharge in the thrombolytic era: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial, *J. Am. Coll. Cardiol.* 27 (1996) 625–632.
- [33] M.M. Demidova, J.G. Smith, C.J. Höijer, et al., Prognostic impact of early ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI, *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* 1 (2012) 302–311.

# Accepted Manuscript



## Prognostic Impact of Age and Hemoglobin in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Reperfusion Therapy

Jesús Velásquez-Rodríguez, MD, Felipe Diez-Delhoyo, MD, María Jesús Valero-Masa, MD, Lourdes Vicent, MD, Carolina Devesa, MD, Iago Sousa-Casasnovas, MD, Miriam Juárez, MD, Rocío Angulo-Llanos, MD PhD, Francisco Fernández-Avilés, MD PhD, Manuel Martínez-Sellés, MD PhD

PII: S0002-9149(17)30341-7

DOI: [10.1016/j.amjcard.2017.03.018](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.018)

Reference: AJC 22479

To appear in: *The American Journal of Cardiology*

Received Date: 17 January 2017

Revised Date: 27 February 2017

Accepted Date: 9 March 2017

Please cite this article as: Velásquez-Rodríguez J, Diez-Delhoyo F, Valero-Masa MJ, Vicent L, Devesa C, Sousa-Casasnovas I, Juárez M, Angulo-Llanos R, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M, Prognostic Impact of Age and Hemoglobin in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Reperfusion Therapy, *The American Journal of Cardiology* (2017), doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.018.

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

# **Prognostic Impact of Age and Hemoglobin in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Reperfusion Therapy**

**Running title: Age and hemoglobin levels in STEMI**

Jesús Velásquez-Rodríguez MD<sup>a</sup>; Felipe Díez-Delhoyo MD<sup>a</sup>; María Jesús Valero-Masa MD<sup>a</sup>; Lourdes Vicent MD<sup>a</sup>; Carolina Devesa MD<sup>a</sup>; Iago Sousa-Casasnovas MD<sup>a</sup>; Miriam Juárez MD<sup>a</sup>; Rocío Angulo-Llanos MD PhD<sup>a</sup>; Francisco Fernández-Avilés MD PhD<sup>a,b</sup>; Manuel Martínez-Sellés MD PhD<sup>a,b,c</sup>.

<sup>a</sup>Department of Cardiology. Hospital General Universitario Gregorio Marañón and Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid, Spain.

<sup>b</sup>Universidad Complutense Madrid, Spain.

<sup>c</sup>Universidad Europea Madrid, Spain.

## **Corresponding author:**

Manuel Martínez-Sellés. Department of Cardiology. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid, Spain.

Phone number: 34915868293

Fax number: 34915868276

Email address: mmselles@secardiologia.es

Conflicts of interest: none

**Abstract**

Advanced age and low hemoglobin levels have been associated with a poor prognosis in ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). We studied 1111 STEMI patients that received reperfusion treatment (1032 [92.9%] primary angioplasty and 79 [7.1%] fibrinolysis without rescue percutaneous coronary intervention). Mean age was  $64.1 \pm 14.0$  years, 23.2% were women. Patients in the last age quartile ( $>76$  years) were more frequently female, presented more risk factors (except smoking), received thrombolysis less frequently, had less complete revascularization, and presented more complications and higher mortality. Hemoglobin level at admission was associated with age and ranged from  $14.8 \pm 1.5$  g/dL in the first quartile to  $13.2 \pm 1.8$  g/dL in the last,  $p < 0.001$ . Multivariate analysis identified age as a predictor of in-hospital and long-term mortality (*Odds Ratio* [OR] 1.04, 95% Confidence Interval [CI] 1.00-1.07, *Hazard Ratio* [HR] 1.06, 95% CI 1.04 - 1.08). Hemoglobin levels were associated with better survival (OR 0.8, 95% CI 0.6–0.9, HR 0.85, 95% CI 0.78 - 0.92). The other predictors of inhospital mortality were Killip class, chronic kidney disease, left ventricular ejection fraction, significant pericardial effusion, and ventricular arrhythmias. The association of hemoglobin with hospital mortality was seen in men and in women  $\geq 65$  years. In men  $\geq 65$  years this association was also present in those with hemoglobin levels in the normal range. In conclusion, in patients with STEMI, hemoglobin is an independent predictor of inhospital and long-term mortality, especially in those aged  $\geq 65$  years. This association is also present in men  $\geq 65$  years with normal hemoglobin levels.

**Keywords:** myocardial infarction; prognosis; age; hemoglobin; anemia.



The mean age of the population is increasing<sup>1</sup>, and age is the main prognostic factor in patients with myocardial infarction<sup>2,3</sup>. The association age-poor prognosis is multifactorial, as age is associated with cardiovascular risk factors<sup>4</sup>, coronary artery disease<sup>5</sup>, comorbidity<sup>6</sup>, and lower adherence to guidelines<sup>7-9</sup>. Older patients with frailty and comorbidity<sup>6</sup> are excluded from ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) clinical trials, but anemia is frequent in this context<sup>10,11</sup>, and a low hemoglobin level has the potential to aggravate myocardial ischemia<sup>12</sup> by decreasing the oxygen content of blood supply to the myocardium at risk<sup>13</sup>. Data relating anemia to clinical outcomes in STEMI remain limited, more so in older patients<sup>11</sup>. Moreover the prognostic implications of hemoglobin levels within the normal range are not clear<sup>12</sup>. Our aim was to clarify the age effect on the management and prognosis in STEMI patients and to study the prognostic influence of hemoglobin levels at admission in different age groups.

## Methods

Our data come from the DIAMANTE (*Descripción del Infarto Agudo de Miocardio: Actuaciones, Novedades, Terapias y Evolución* - Description of Acute Myocardial Infarction: Management, New Therapies and Evolution) registry<sup>14,15</sup>. This database includes prospectively collected consecutive patients with STEMI admitted to the Coronary Intensive Care Unit of the Gregorio Marañón University Hospital (Madrid, Spain), a primary percutaneous coronary intervention (PCI)-capable tertiary center offering service “24/7”, between January 2010 and April 2015.

Eligible patients were 18 years of age or older who had a STEMI diagnosis performed by a cardiologist, according to the presence of chest pain and current ST-segment elevation criteria<sup>16</sup>. All the subjects underwent urgent reperfusion therapy, both pharmacological fibrinolysis (mainly receiving the fibrin-specific agent tenecteplase) and/or primary PCI. Patients presenting within 12-24 hours of symptoms onset who persisted with clinical and

electrocardiographic evidence of ongoing ischemia were also included. In case of failed fibrinolysis (ST-segment resolution <50% at 60–90 min; absence of typical reperfusion arrhythmia and/or chest pain), rescue PCI was immediately indicated. According to the “pharmacoinvasive” strategy currently recommended<sup>16</sup>, early angiography after successful fibrinolysis was routinely conducted within the first 24 hours. The decision of reperfusion therapy was up to the discretion of the clinicians that decided on a case-by-case basis. Exclusion criteria: patients presenting with more than 24 hours of symptom onset or who did not undergo any reperfusion therapy; out-of hospital cardiac arrest; subjects who required endotracheal intubation prior to hospital arrival; and patients with non-obstructive coronary artery disease and no evidence of cardiac emboli as the cause of the STEMI (e.g. Tako-Tsubo syndrome or coronary vasospasm). Patients were classified according to age quartiles. Demographics, potential etiologic associations, cardiovascular risk factors, clinical presentation, coronary distribution, treatment modality, in-hospital and short and long-term outcomes were determined through medical record review, and, when necessary, through telephone follow-up. The primary endpoint was death from any cause during hospitalization. Deaths from any cause during follow up were also recorded. The study complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of our institution.

Continuous variables are presented as means ( $\pm$ SD) and categorical variables are presented as frequencies and %. Continuous variables were tested by using a Student t-test and categorical variables by using the X<sup>2</sup> test. Univariate relations between variables and the primary endpoint were assessed by logistic regression analysis. Multiple logistic regression and Cox regression analysis were performed to identify predictor variables. Kaplan-Meier methods were used to estimate survival curves for follow-up events. The following variables were entered in the multivariate model when they were significantly related to mortality at univariate analysis: Age, body mass index, sex, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia,

active smoking, peripheral arterial disease, chronic kidney disease (defined by glomerular filtration rate  $<60 \text{ mL/minute/1.72 m}^2$ <sup>17</sup>), previous atrial fibrillation, previous stroke/transient ischemic attack, anticoagulation treatment, previous coronary artery bypass graft surgery, chronic pulmonary obstructive disease, hemoglobin level at admission, anemia (defined by the World Health Organization criteria<sup>18</sup>; hemoglobin  $< 13 \text{ g/dL}$  in men and  $< 12 \text{ g/dL}$  in women), active cancer, chronic heart failure, basic activities of daily living dependence, systolic/diastolic blood pressure and heart rate on arrival, infarct location, time-to-treatment, Killip class at presentation, type of reperfusion therapy, angiography approach (radial or femoral), preprocedural and postprocedural TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) flow, multivessel disease, procedural success, type and use of stent, major bleeding (according to types 2, 3 and 5 of the Consensus Report from the Bleeding Academic Research Consortium<sup>19</sup>), early ventricular fibrillation (VF) (0-24 hours), acute atrioventricular block, left ventricular ejection fraction (LVEF), presence of significant pericardial effusion (pericardial effusion  $>10 \text{ mm}$  measured by echocardiography<sup>20</sup>), right ventricular dilatation/dysfunction and mitral insufficiency (grade 0-4) on echocardiography (performed within the first 24-48 hours of hospitalization), serum creatinine levels,. All analyses were repeated forcing gender in the multivariable model but if gender was not significant, and did not produce relevant changes in the other variables, gender was not included in the final model. Statistical analysis was performed with the SPSS 20.0 statistical package (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## Results

A total of 1111 patients were included; 1032 (92.9%) received primary angioplasty (including 41 patients with rescue percutaneous coronary intervention) and 79 [7.1%] thrombolytic therapy without rescue percutaneous coronary intervention. The mean age was  $64.1 \pm 14.0$  years, and 258 were females (23.2%). The proportion of women and the prevalence of risk factors increased with age, except in the case of tobacco consumption

where the opposite was seen (table 1). Age was also associated with lower hemoglobin level at admission and a higher rate of hospital death. A total of 60 patients (5.4%) died during hospital admission, the predictors of mortality during hospitalization are shown in Table 2. The association of hemoglobin with hospital mortality was seen in men and in women  $\geq 65$  years. In men  $\geq 65$  years this association was also present in those with hemoglobin levels in the normal range (**figure 1**). Mean hemoglobin levels were also associated with Killip class at admission (**figure 2**). Nine patients were missing at 30-day follow-up (0.8%), and long-term follow-up data could not be recorded in 22 patients (2.0%). Mean follow-up was  $23.8 \pm 19.4$  months. A total of 147 patients (13.2%) died at the end of follow-up. Age and hemoglobin levels were independent predictors of long-term mortality both in the overall population and in patients discharged alive (**Table 2**). Hemoglobin influenced long-term prognosis and this was also the case in males with normal hemoglobin levels (**Figure 3**).

## Discussion

Our study confirms the higher risk profile of older patients with STEMI. Our main finding is the association of hemoglobin with prognosis, also present in patients with normal hemoglobin levels, particularly in older patients. This is important as hemoglobin levels decrease with age<sup>21</sup>.

In DIAMANTE at hospital admission 15% of all patients had anemia. Anemia has been reported to be present in 15-30% of patients with acute myocardial infarction<sup>10,22</sup>, but this rate can go as high as 43% in those aged 65 years and up<sup>11</sup>. A possible association between low levels of hemoglobin and risk of cardiovascular events has been described. In a large cohort of patients, Sabatine et al<sup>12</sup> showed, in patients with STEMI, a progressive increase in cardiovascular mortality and heart failure as the value of hemoglobin fell below 14 g/dL, including values considered normal according to the World Health Organization definition. McKechnie et al<sup>23</sup> described in their study that anemia was very

frequent in patients that underwent PCI (21% in men and 30% in women) and anemic men and women had worse in-hospital outcomes after PCI compared with their respective nonanemic cohort. In the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI)<sup>24</sup>, anemia was found in 10% of the patients and predicted early mortality. Similar findings have been found with primary angioplasty<sup>25</sup>.

The long-term effect of hemoglobin is less defined. In our case, hemoglobin was an independent predictor of long-term mortality, a similar finding to the HORIZONS-AMI trial<sup>24</sup> and in agreement with the results of Cavusoglu et al<sup>26</sup> that in a small cohort of patients found that a value of hemoglobin below 13 g/dL was a strong independent predictor of 2-years mortality. However, in other study of more than 30,000 pacientes<sup>27</sup> (most of them before the thrombolytic era) this effect at long-term mortality was not found. The higher homogeneity of the most recent data, with all patients treated with acute revascularization therapy, could explain this difference.

An important finding of our study is that the association of hemoglobin with prognosis was mainly seen in the 2 last quartiles. Low hemoglobin was related with a poor in-hospital prognosis in patients aged 63 years or more, while this effect was not observed in younger patients. More interestingly, even in patients >63 years without anemia criteria, hemoglobin behaves as a predictor of mortality. This may be related to several factors. A high hemoglobin level on admission could prepare patients to survive bleeding<sup>23,28</sup>, while a lower level, even within the normal range, increases the susceptible to develop anemia with reperfusion therapy and antithrombotic drugs. On the other hand, increased susceptibility to anemia in older patients is mainly related to deficiency problems and chronic diseases<sup>21</sup> and iron deficiency appears to be the main determinant of lower hemoglobin levels<sup>28</sup>. In patients with advanced age the deficiency of vitamin B12 and folic acid can also play a role<sup>21</sup>. The pathophysiology of anemia of chronic disease is multifactorial and relates to a reduced

efficiency of iron recycling from red blood cells resulting in a functional iron deficiency. There is enhanced apoptosis of erythroid progenitor cells in the marrow, an inadequate production of erythropoietin and impaired response to it<sup>21</sup>. In the context of STEMI, hemodilution is also a factor, already described in patients who present with heart failure<sup>28,29</sup>. Interestingly, our finding that hemoglobin levels were associated with Killip class probably expresses this increase in the extracellular volume. This pseudo-anemia due to hemodilution has been associated with an even worse prognosis than true anemia in patients with advanced heart failure<sup>30</sup>. Another possible explanation for the association between anemia and mortality in STEMI is the inflammatory reaction in response to tissue injury<sup>28</sup>. Femoral access can also increase the risk of major bleeding, but patients with advanced age are more likely to have smaller caliber in the radial and brachial arteries, tortuosity of the subclavian and elongation of the aorta, which can make that the radial approach more challenging and less likely in this group. Finally, low hemoglobin levels have been reported to be predictors of bleeding, but the association is very weak compared to other variables such as creatinine. We consider that hemoglobin should be taken into account in the initial risk assessment of patients with STEMI, mainly in those aged >63 years.

DIAMANTE is a well-described patient population that received homogeneous treatment (acute reperfusion therapy) with a large range of ages. Although we had access to extensive clinical and laboratory variables we have no data regarding hematimetric indices, including values of ferric profile (such as ferritin, transferrin, transferrin saturation index, erythropoietin) that could help to clarify the association of hemoglobin with prognosis, age and other variables. Chronic kidney disease has the potential to confuse our results for its relationship with low hemoglobin levels. However, in our study it is likely that this impact is not significant, as this variable and creatinine clearance were registered and included in the multivariate analysis.

**Acknowledgements**

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

ACCEPTED MANUSCRIPT

1. Bell SP, Orr NM, Dodson JA, Rich MW, Wenger NK, Blum K, Harold JG, Tinetti ME, Maurer MS, Forman DE. What to expect from the evolving field of geriatric cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1286-1299.
2. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E, Tognoni G. Age-related increase in mortality among patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *N Eng J Med* 1993;329:1.442-1.448.
3. Velders MA, James SK, Libungan B, Sarno G, Fröbert O, Carlsson J, Schalij MJ, Albertsson P, Lagerqvist B. Prognosis of elderly patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in 2001 to 2011: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) registry. *Am Heart J* 2014;167:666-673.
4. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:736-741.
5. Martínez-Sellés M, Gómez Huelgas R, Abu-Assi E, Calderón A, Vidán MT. Chronic ischaemic heart disease in the elderly. *Med Clin (Barc)* 2016;146:372.e1-372.e10.
6. Claessen BE, Kikkert WJ, Hoehers LP, Bahadurzada H, Vis MM, Baan J, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Piek JJ, Henriques JP. Long-term ischaemic and bleeding outcomes after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction in the elderly. *Neth Heart J* 2015;10:477-482.
7. McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, Gurwitz JH, Borbas C, Guadagnoli E, McLaughlin B, Morris N, Cheng SC, Hauptman PJ, Antman E, Casey L, Asinger R, Gobel F. Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction: evidence for undertreatment in women and the elderly. *Arch Intern Med* 1996;156:799-805.



8. Barakat K, Wilkinson P, Deaner A, Fluck D, Ranjadayalan K, Timmis A. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:955-959.
9. Martínez-Sellés M, López-Palop R, Pérez-David E, Bueno H. Influence of age on gender differences in the management of acute inferior or posterior myocardial infarction. *Chest*. 2005;128:792-797.
10. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142-154.
11. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-1236.
12. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson M, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042-2049.
13. Levy PS, Quigley RL, Gould SA. Acute dilutional anemia and critical left anterior descending coronary artery stenosis impairs end organ oxygen delivery. *J Trauma* 1996;41:416-423.
14. Díez-Delhoyo F, Valero-Masa MJ, Velásquez-Rodríguez J, Devesa-Cordero C, Sousa-Casasnovas I, Juárez M, Angulo-Llanos R, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Very low risk ST-segment elevation myocardial infarction? It exists and may be easily identified. *Int J Cardiol* 2017;228:615-620.
15. Valero-Masa MJ, Velásquez-Rodríguez J, Díez-Delhoyo F, Devesa C, Juárez M, Sousa-Casasnovas I, Angulo-Llanos R, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Sex differences in acute myocardial infarction: Is it only the age? *Int J Cardiol* 2017;231:36-41.

16. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)., Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619.
17. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012;379:165-180.
18. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968;405:5-37.
19. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serembruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-2747.
20. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, Brucato A, Gueret P, Klingel K, Lionis C, Maisch B, Mayosi B, Pavie A, Ristić AD, Sabaté Tenas M, Seferovic P, Swedberg K, Tomkowski W, Achenbach S, Agewall S, Al-Attar N, Angel Ferrer J, Arad M, Asteggiano R, Bueno H, Caforio AL, Carerj S, Ceconi C, Evangelista A, Flachskampf F, Giannakoulas G, Gielen S, Habib G, Kolh P, Lambrinou E, Lancellotti P, Lazaros G, Linhart A, Meurin P, Nieman K, Piepoli MF, Price S, Roos-Hesselink J, Roubille F, Ruschitzka F, Sagristà Sauleda J, Sousa-Uva M, Uwe Voigt J, Luis Zamorano J; European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J* 2015;36:2921-2964.

21. Stauder R, Lay Thein S. Anemia in the elderly: clinical implications and new therapeutic concepts. *Haematologica* 2014;99:1127-1130.
22. Archbold RA, Balami D, Al-Hajiri A, Suliman A, Liew R, Cooper J, Ranjadayalan K, Knight CJ, Deaner A, Timmis AD. Hemoglobin concentration is an independent determinant of heart failure in acute coronary syndromes: cohort analysis of 2310 patients. *Am Heart J* 2006;152:1091-1095.
23. McKechnie RS, Smith D, Montoye C, Kline-Rogers E, O'Donnell MJ, De Franco AC, Meengs WL, McNamara R, McGinnity JG, Patel K, Share D, Riba A, Khanal S, Moscucci M. Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110:271-277.
24. Tsujita K, Nikolsky E, Lansky AJ, Dangas G, Fahy M, Brodie BR, Dudek D, Möckel M, Ochala A, Mehran R, Stone GW. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol* 2010;105:1385-1394.
25. Uchida Y, Ichimiya S, Ishii H, Kanashiro M, Watanabe J, Hayano S, Suzuki S, Takeshita K, Sakai S, Amano T, Matsubara T, Murohara T. Impact of admission anemia on coronary microcirculation and clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int Heart J* 2015;56:381-388.
26. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Clark LT, Eng C, Marmur JD. Usefulness of anemia in men as an independent predictor of two-year cardiovascular outcome in patients presenting with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2006;98:580-584.

27. Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis JB, Lacy CR, Ranjan R, Wilson AC; Myocardial Infarction Data Acquisition system (MIDAS #8) Study Group. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;144:636-641.
28. Anker SD, Voors A, Okonko D, Clark AL, James MK, von Haehling S, Kjekshus J, Ponikowski P, Dickstein K; OPTIMAAL Investigators. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J* 2009;30:1331-1339.
29. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, Smilde TD, Lipsic E, Navis G, Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007;28:166-171.
30. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, Mancini DM. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-229.

**FIGURE LEGENDS****Figure 1.**

**A. In-hospital death according to hemoglobin (Hb) quartile and anemia in men.**

**B. In-hospital death according to hemoglobin quartile and anemia in women.**

**C. In-hospital death according to hemoglobin (Hb) level and anemia in men aged <65 years.**

**D. In-hospital death according to hemoglobin (Hb) level and anemia in men with 65 years or more.**

**E. In-hospital death according to hemoglobin level and anemia in women aged <65 years.**

**F. In-hospital death according to hemoglobin level and anemia in women with 65 years or more.**

Hemoglobin levels in g/dL.

**Figure 2. Mean hemoglobin levels (g/dL, standard deviation) according to Killip class at admission.**

**Figure 3. Cumulative survival according to hemoglobin quartile and the presence of anemia in men (A) and women (B).**

**Table 1. Characteristics of patients by age quartile**

	Age quartile (years)				p
	30 - 52	53 - 62	63-76	> 76	
	(n=278)	(n=278)	(n=280)	(n=275)	
Variable					
Women	41 (14.7%)	46 (16.6%)	60 (21.4%)	111 (40.4%)	<0.001
Hypertension	87 (31.3%)	127 (45.7%)	180 (64.3%)	207 (75.3%)	<0.001
Diabetes mellitus	29 (10.4%)	49 (17.6%)	86 (30.7%)	74 (26.9%)	<0.001
Dyslipidemia	99 (35.6%)	136 (48.9%)	148 (58.8%)	130 (47.2%)	<0.001
Active smoker	194 (69.7%)	174 (62.5%)	90 (32.1%)	36 (13.1%)	<0.001
Chronic renal disease	8 (2.9%)	10 (3.6%)	28 (10.0%)	35 (12.7%)	<0.001
Previous atrial fibrillation	3 (1.1%)	8 (2.9%)	12 (4.3%)	24 (8.7%)	<0.001
Previous anticoagulation	4 (1.4%)	8 (2.9%)	14 (5.0%)	22 (8.0%)	0.001
Previous stroke	4 (1.4%)	13 (4.7%)	12 (4.3%)	26 (9.3%)	<0.001
Previous anemia	3 (1.1%)	5 (1.8%)	17 (6.1%)	25 (9.1%)	<0.001
Dependent	1 (0.4%)	0	4 (1.4%)	28 (8.9%)	<0.001
Infarct site					0.09
Anterior	118 (42.4%)	104 (37.4%)	115 (41.1%)	122 (44.3%)	
Inferior, lateral or posterior	160 (57.6%)	174 (62.6%)	162 (57.8%)	153 (55.7%)	
left bundle branch block	0	0	3 (1.1%)	0	
Killip II-IV	36 (12.9%)	35 (12.6%)	67 (23.9%)	92 (33.5%)	<0.001
Body mass index	28.3 ± 5.0	28.2 ± 4.4	27.6 ± 4.2	26.7 ± 3.7	<0.001
Left ventricular ejection fraction (%)	47.4 ± 11.2	47.5 ± 11.4	45.1 ± 12.7	44.0 ± 12.4	0.001
Hours to reperfusion	4.2 ± 4.1	4.0 ± 3.3	4.6 ± 4.1	5.0 ± 4.0	0.006
Hemoglobin (g/dL)	14.8 ± 1.5	14.6 ± 1.7	13.9 ± 1.9	13.2 ± 1.8	<0.001
Creatinine (g/dL)	0.89 ± 0.24	0.93 ± 0.55	1.01 ± 0.56	1.17 ± 0.73	<0.001
Complications					
Atrioventricular block	12 (4.3%)	22 (7.9%)	16 (5.7%)	45 (16.36%)	<0.001
Ventricular fibrillation	24 (8.6%)	32 (11.5%)	16 (5.7%)	18 (6.5%)	0.05
Left ventricular dysfunction	13 (4.7%)	29 (10.6%)	25 (9.0%)	34 (14.4%)	0.01
Heart failure/Shock	21 (7.5%)	25 (9.0%)	54 (19.4%)	75 (27.4%)	<0.001
Major bleeding	5 (1.8%)	8 (2.9%)	17 (6.1%)	15 (5.5%)	0.029
Hospital death	4 (1.4%)	6 (2.1%)	16 (5.7%)	32 (11.6%)	<0.001
Treatment					
Fibrinolysis	42 (15.1%)	37 (13.3%)	27 (9.6%)	14 (5.1%)	0.001
Radial access	223 (80.5%)	214 (75.5%)	204 (74.2%)	157 (57.7%)	<0.001
Multivessel disease	100 (36.1%)	105 (37.9%)	148 (52.9%)	143 (52.4%)	<0.001
Complete revascularization at discharge	243 (87.7%)	226 (81.3%)	203 (72.5%)	166 (61.3%)	<0.001
Betablockers at discharge	241 (87.9%)	232 (85.9%)	218 (82.5%)	204 (83.9%)	0.32
ACE inhibitors at discharge	239 (87.2%)	238 (88.1%)	223 (84.5%)	195 (80.2%)	0.06

ACE= angiotensin converting enzyme.

**A. Independent predictors of inhospital mortality**

	Adjusted OR (95% CI)	P value Adjusted OR	Crude OR (95% CI)	Inhospital mortality
Killip II-IV	5.4 (2.2–13.6)	< 0.001	27.6 (13.3–57.1)	22.2%
Hemoglobin (g/dL)	0.8 (0.6–0.9)	0.01	0.65 (0.57–0.74)	19.3% <sup>1</sup>
Age (years)	1.04 (1.00–1.07)	0.03	1.07 (1.05–1.10)	12.2% <sup>2</sup>
LVEF (%)	0.93 (0.90–0.96)	<0.001	0.89 (0.87–0.92)	14.8% <sup>3</sup>
Significant pericardial effusion	7.9 (2.0–31.7)	0.004	10.5 (4.3–25.7)	32.0%
Ventricular arrhythmia	7.4 (2.9–18.4)	<0.001	26.5 (13.6–51.8)	48.9%
Final TIMI 3 flow	0.28 (0.13–0.61)	0.001	0.14 (0.08–0.25)	2.9%
Chronic renal disease	3.8 (1.5–9.9)	0.005	6.1 (3.3–11.3)	21%

**B. Independent predictors of long-term mortality**

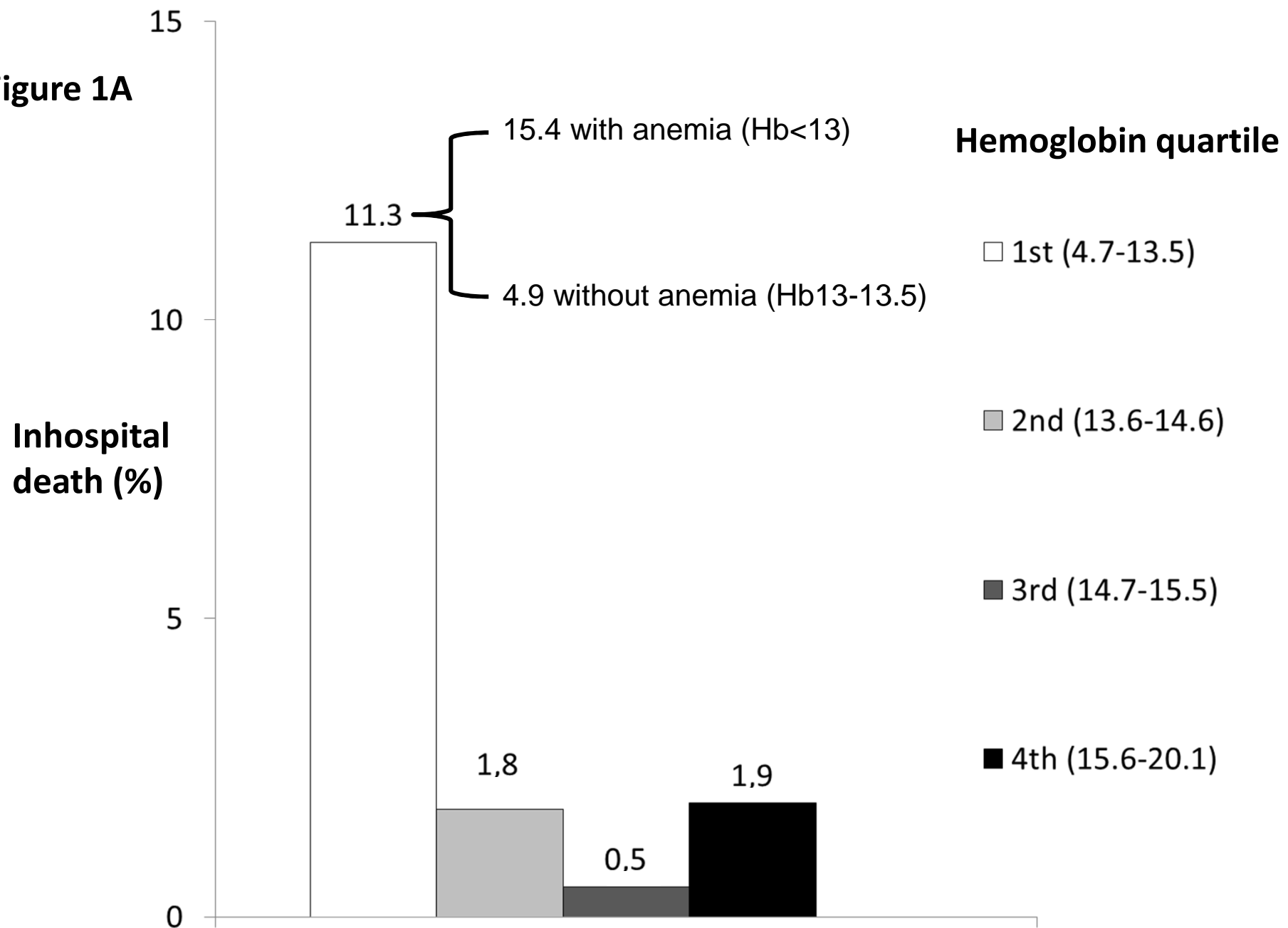
	Adjusted HR (95% CI)	P value Adjusted HR	Crude HR (95% CI)	Long-term mortality
Killip II-IV	2.0 (1.3–2.9)	0.001	5.8 (4.2–8.0)	35.7%
Hemoglobin (g/dL)	0.85 (0.78–0.92)	< 0.001	0.65 (0.57–0.74)	36.7% <sup>1</sup>
Age (years)	1.05 (1.03–1.07)	< 0.001	1.07 (1.05–1.10)	28.7% <sup>2</sup>
LVEF (%)	0.96 (0.95–0.98)	<0.001	0.89 (0.87–0.92)	25.3% <sup>3</sup>
Ventricular arrhythmia	3.1 (1.9–5.0)	< 0.001	26.5 (13.6–51.9)	62.2%
Final TIMI 3 flow	0.64 (0.44–0.94)	0.02	0.14 (0.08–0.25)	10.3%
Chronic kidney disease	2.5 (1.6–3.9)	< 0.001	6.1 (3.3–11.3)	38.3%

**C. Independent predictors of long-term mortality (patients discharged alive)**

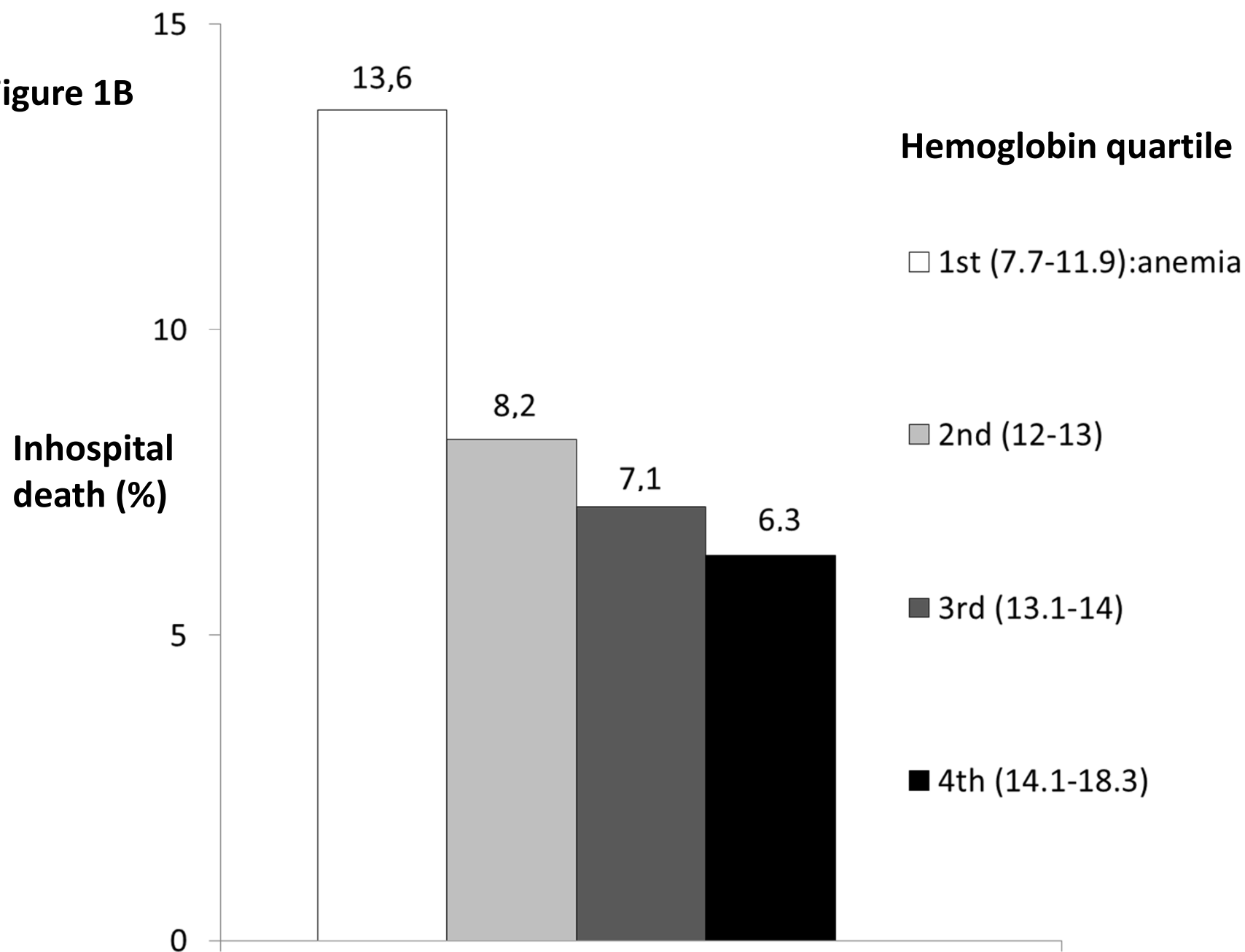
	Adjusted HR (95% CI)	P value Adjusted HR	Crude HR (95% CI)	Long-term mortality
Hemoglobin (g/dL)	0.86 (0.77–0.96)	0.008	0.75(0.68–0.83)	21.6% <sup>1</sup>
Age (years)	1.06 (1.04–1.08)	< 0.001	1.07 (1.05–1.09)	18.8% <sup>2</sup>
LVEF	0.97 (0.96–0.99)	0.006	0.97 (0.95–0.98)	12.3% <sup>3</sup>
Ventricular arrhythmia	2.40 (1.02–5.65)	0.04	3.6 (1.6–8.3)	26.1%
Chronic kidney disease	2.27 (1.26–4.08)	0.006	3.2 (1.8–5.6)	21.9%

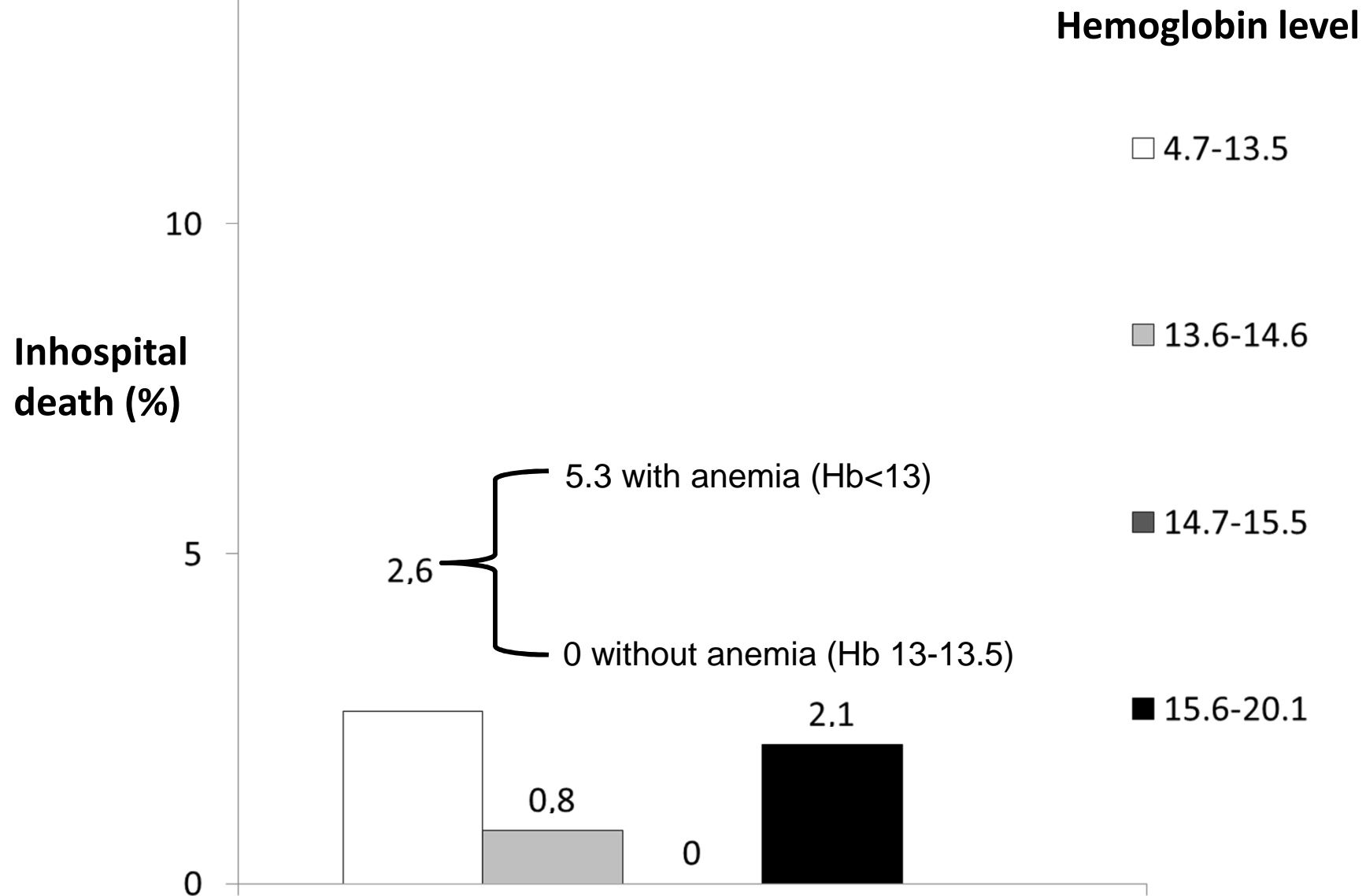
LVEF= Left ventricular ejection fraction. HR=Hazard ratio. CI=Confidence interval

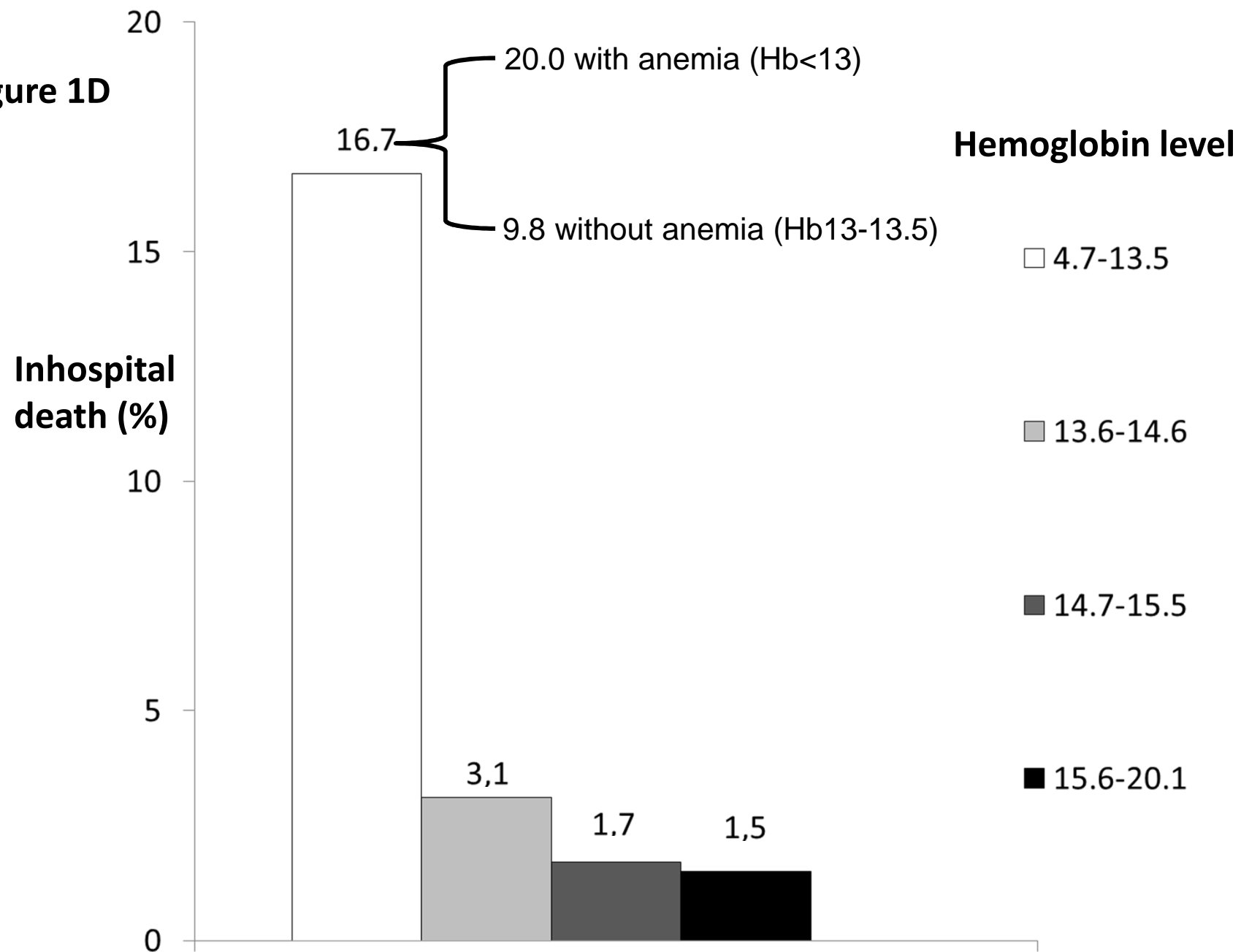
<sup>1</sup>Hemoglobin <12 gr/L; <sup>2</sup>Age >75 years; <sup>3</sup>LVEF<40%.

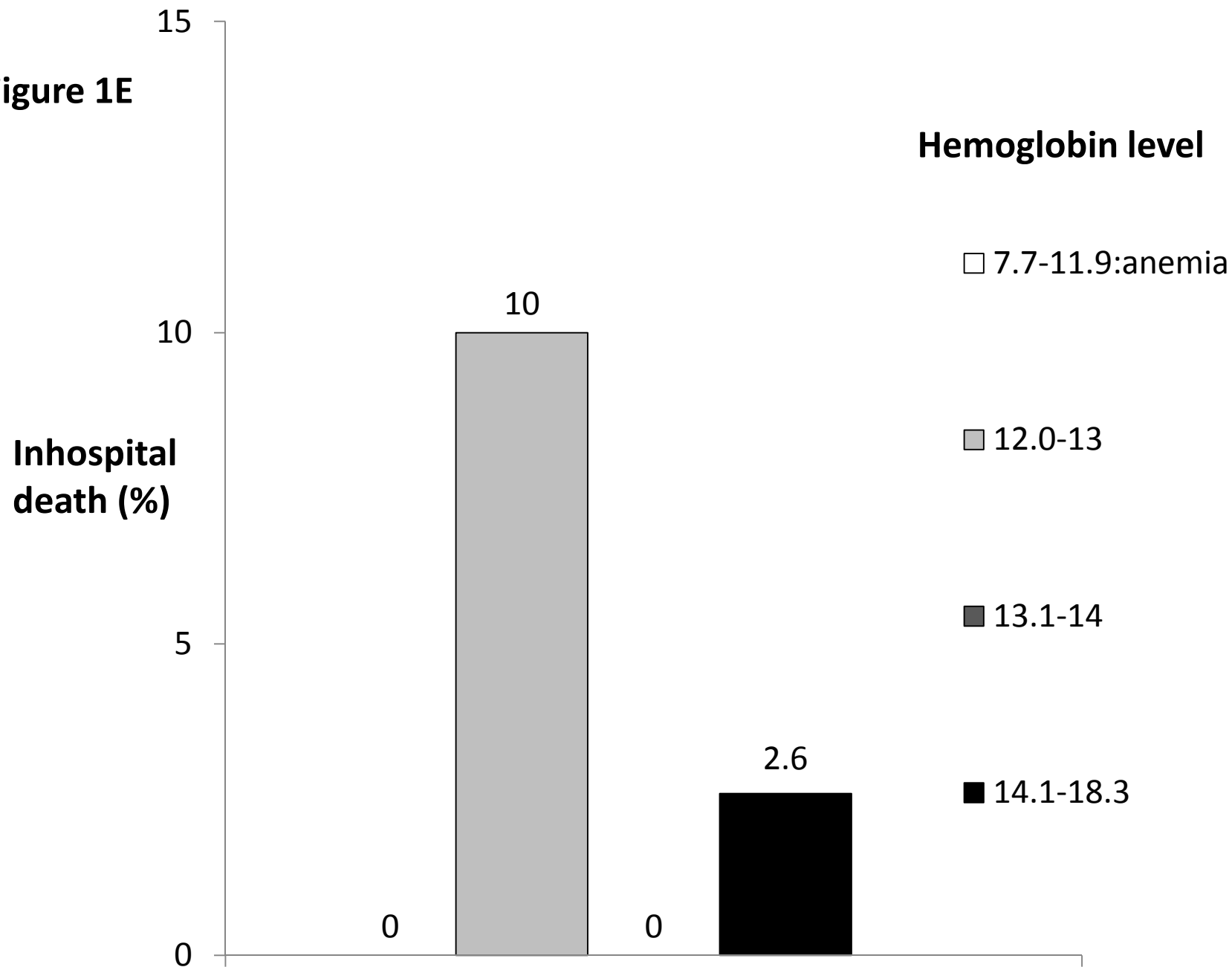
**Figure 1A**

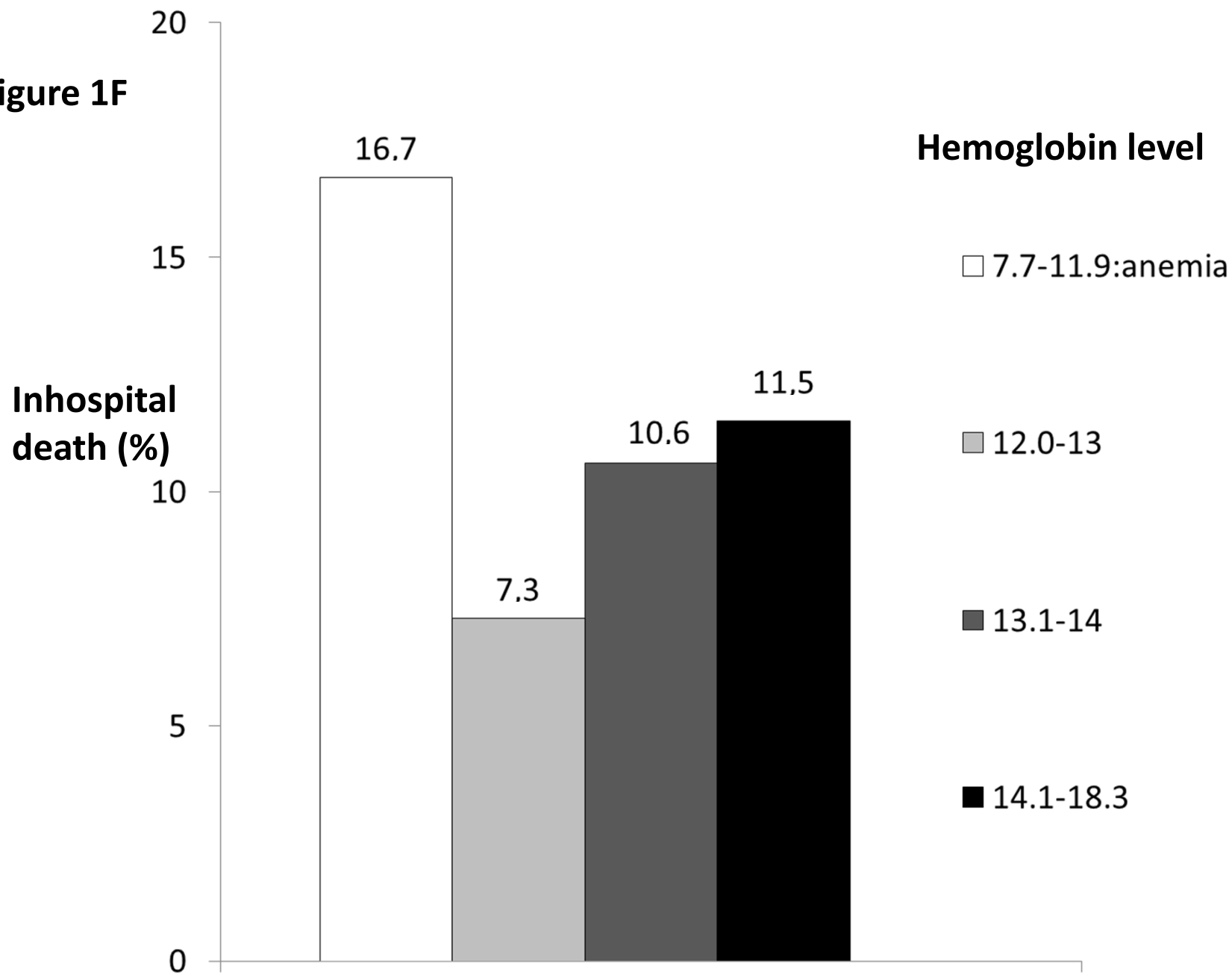


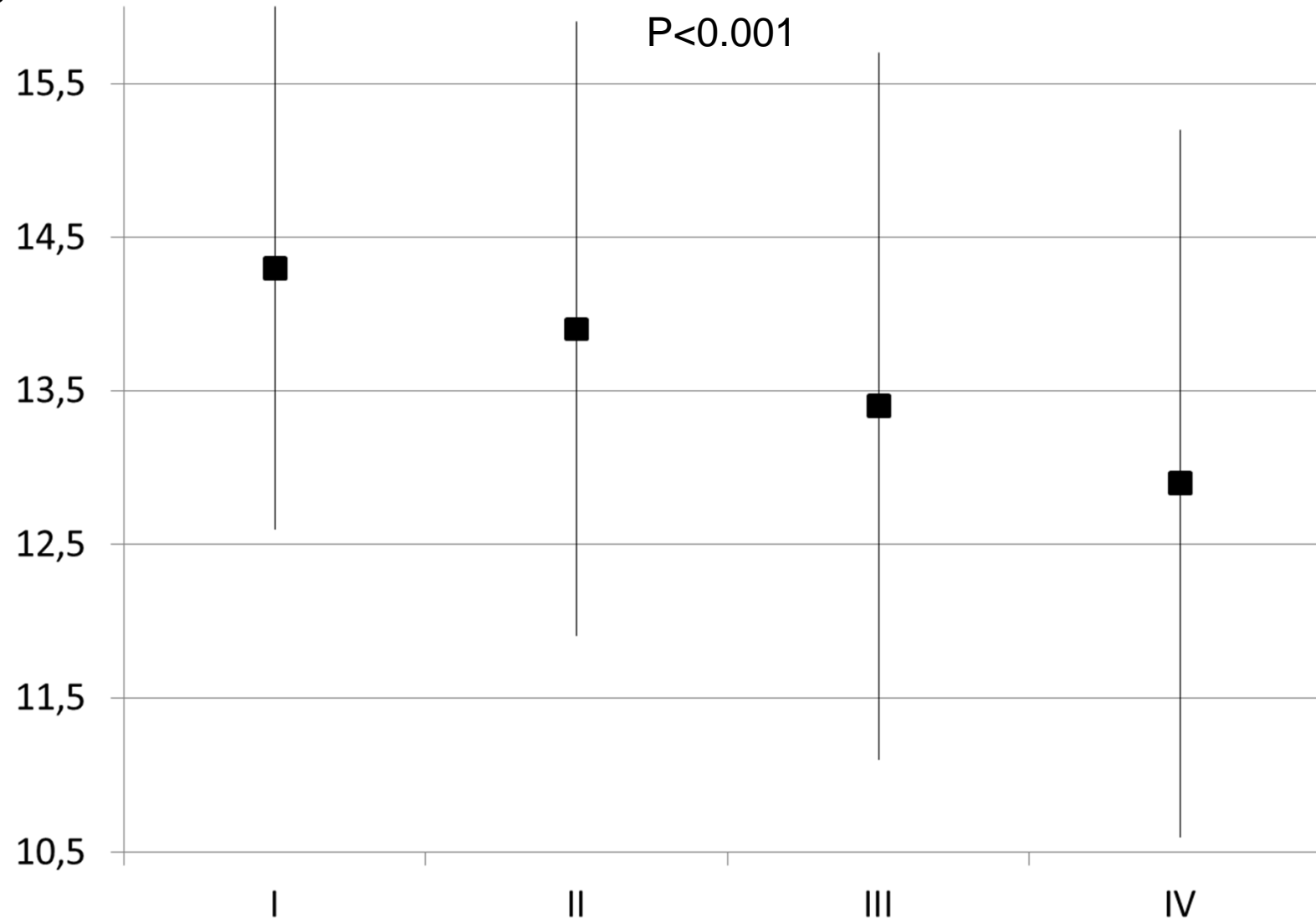
**Figure 1B**

**Figure 1C**

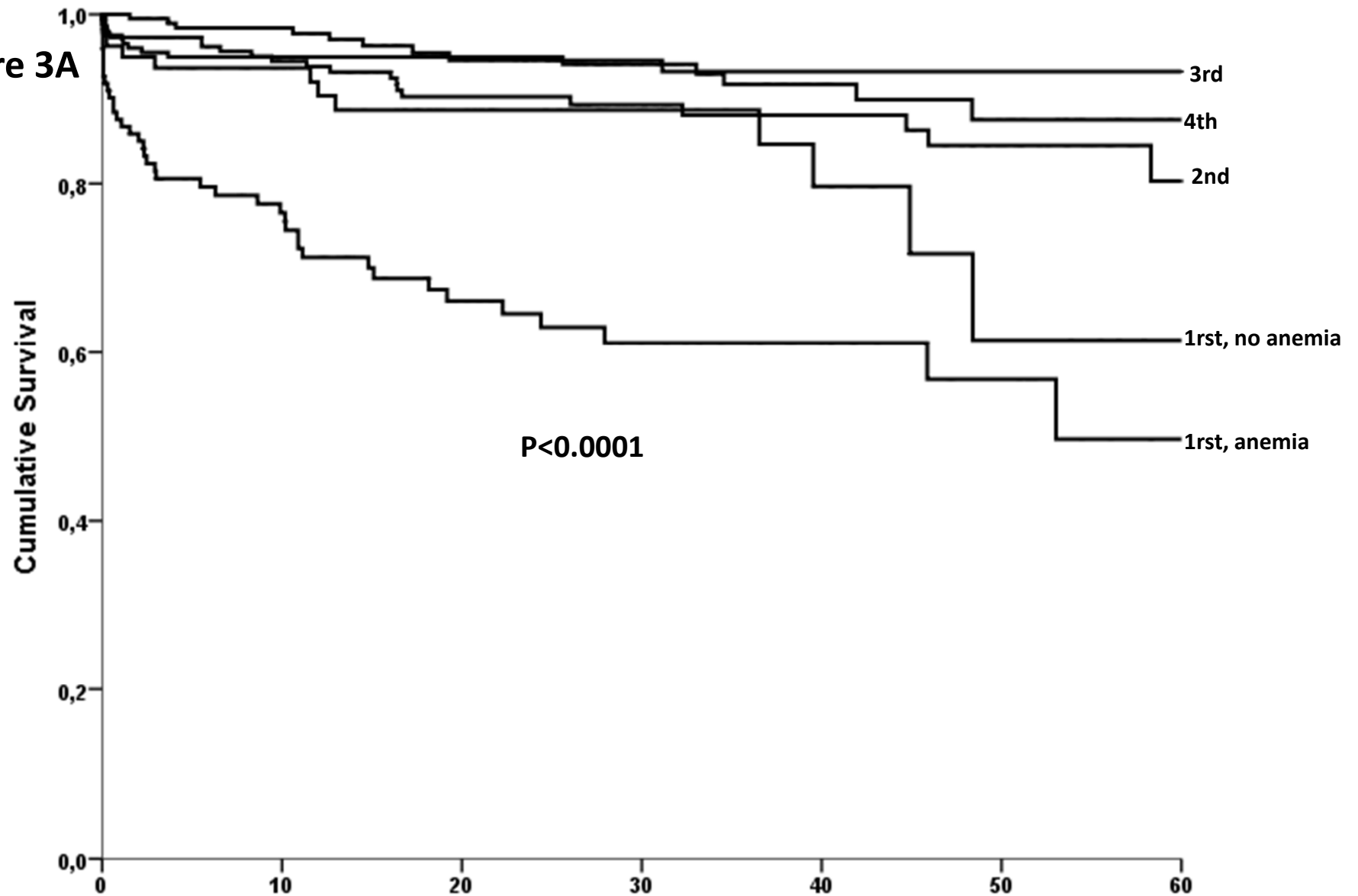
**Figure 1D**

**Figure 1E**

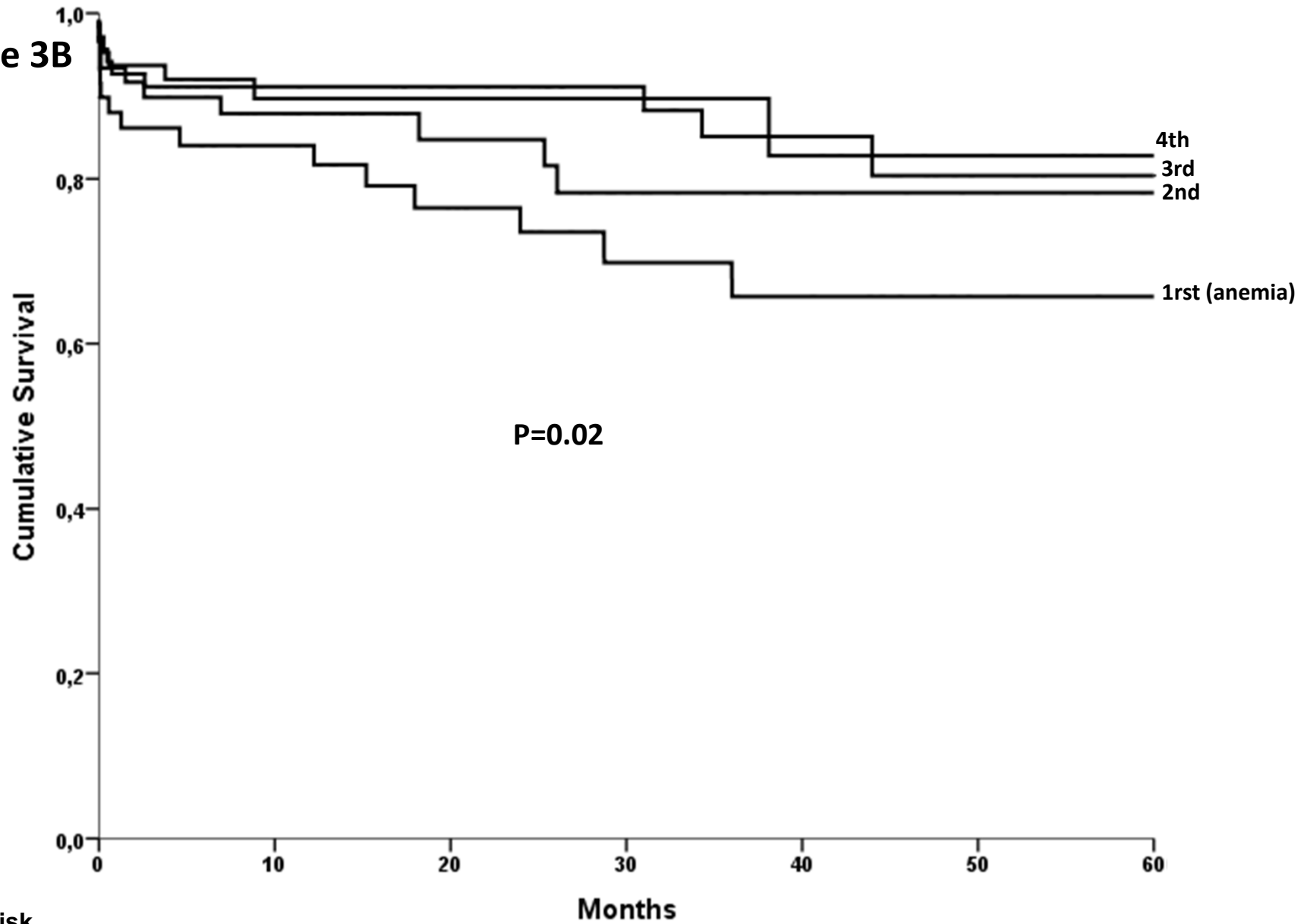
**Figure 1F**

**Figure 2**

**Figure 3A**



Pts at risk				Months			
1 <sup>st</sup> anemia	123	74	47	30	21	11	3
1 <sup>st</sup> no anemia	81	59	41	28	15	6	2
2 <sup>nd</sup>	223	156	107	79	57	38	15
3 <sup>rd</sup>	212	154	105	75	55	36	15
4 <sup>th</sup>	211	149	120	91	55	33	8

**Figure 3B****Pts at risk**

<b>1<sup>st</sup></b>	59	37	28	19	15	7	4
<b>2<sup>nd</sup></b>	61	42	27	19	9	5	1
<b>3<sup>rd</sup></b>	70	49	43	32	23	11	7
<b>4<sup>th</sup></b>	64	38	26	20	11	7	1



# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA

## 6011-132 - LA INFLUENCIA DEL SEXO EN EL PRONÓSTICO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO QUEDA JUSTIFICADA POR LA DIFERENCIA DE EDAD

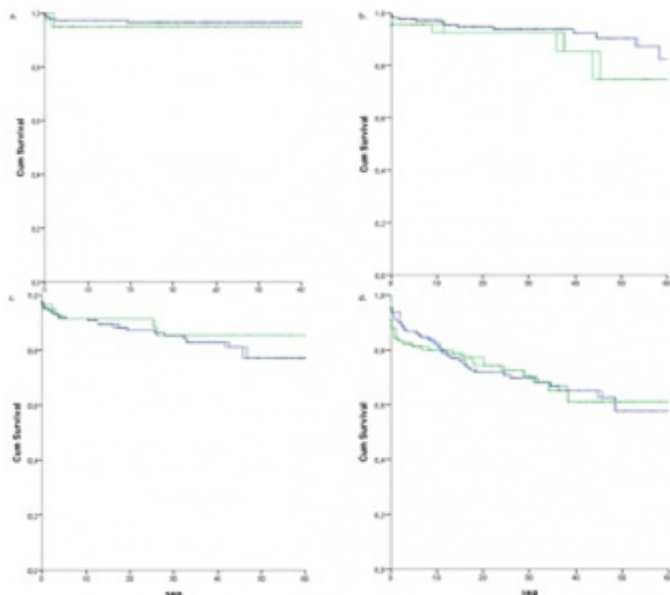
*María Jesús Valero Masa, Jesús Velásquez Rodríguez, Felipe Díez del Hoyo, Carolina Devesa Cordero, Iago Sousa Casasnovas, Rocío Angulo Llanos, Francisco Fernández Avilés y Manuel Martínez Sellés del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Estudios previos han sugerido que, tras sufrir infarto agudo de miocardio, las mujeres presentan peor pronóstico que los varones. Sin embargo, no queda claro si el sexo se trata de un factor pronóstico independiente o la edad es el verdadero determinante.

**Métodos:** Se recogieron los datos de 1.111 pacientes en el registro retrospectivo DIAMANTE (Descripción del Infarto Agudo de Miocardio: Actuaciones, Novedades, Terapias y Evolución), con todos aquellos ingresos en nuestro centro por IAMCEST desde enero de 2010 hasta abril de 2015.

**Resultados:** De los 1.111 sujetos, 258 (23,2%) fueron mujeres. La edad media entre las mujeres resultó mayor que entre los varones ( $70,1 \pm 14,4$  años frente a  $62,3 \pm 13,4$  años). A excepción de tabaquismo, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue más alta en las mujeres. El número de horas desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento fue también mayor ( $5,2 \pm 4,1$ h en mujeres  $4,2 \pm 3,7$ h en varones), mayor graduación en la escala Killip ( $1,6 \pm 1,1$  frente a  $1,4 \pm 0,8$ ), menor revascularización completa (67,8 frente a 77,9%) y mayor mortalidad tanto durante el ingreso (10,1 frente a 3,9%) como durante el seguimiento (17,1 frente a 12,1%); en todos ellos el p-valor  $< 0,003$ . Al mes del alta, presentaron mayor número de complicaciones (sangrado, trombosis, infección, insuficiencia cardiaca y arritmias). Tras ajustar por cuartiles de edad, la mayoría de las diferencias desaparecieron, no resultando el sexo un factor de pronóstico independiente en el análisis multivariado.



Curva de supervivencia por sexo en los diferentes cuartiles de edad. a. 30 a 52,9 años. b. 53-62,9 años. c. 63-75,9 años. d.  $\geq 76$  años.

Predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria		
	OR	p-valor
Killip $\geq$ II	5,4 (2,2-13,6)	< 0,001
Hemoglobina (g/dL)	0,8 (0,6-0,9)	0,01
Edad (años)	1,04 (1,1-1,7)	0,03
Fracción de eyección del VI (%)	0,93 (0,90-0,96)	< 0,001
Derrame pericárdico significativo	7,9 (2,0-31,7)	0,004
Arritmia ventricular	7,4 (2,9-18,4)	< 0,01
Fallo renal agudo	3,8 (1,5-9,9)	0,005
TIMI 3final	0,28 (0,1-0,6)	0,001
El sexo no resultó un factor pronóstico independiente.		

**Conclusiones:** En pacientes con infarto agudo de miocardio, el sexo no resultó ser un factor de pronóstico independiente. La asociación entre el sexo y el peor pronóstico queda justificada por la edad.

# REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

## 6011-122 - ¿TIENE EFECTO LA EDAD EN EL MANEJO Y PRONÓSTICO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA DE REPERFUSIÓN URGENTE?

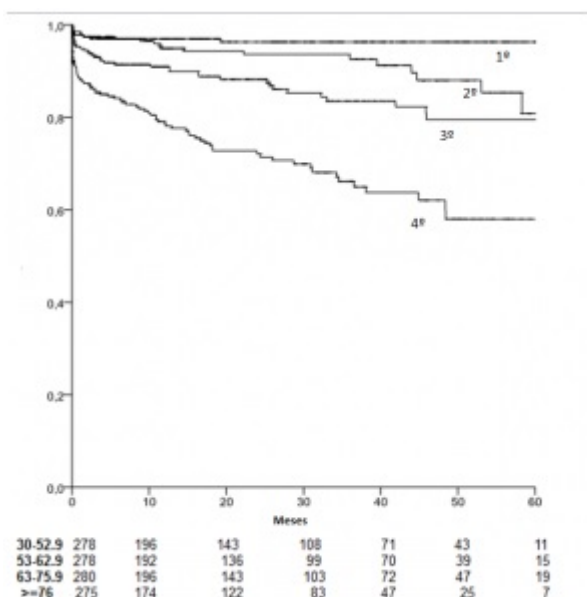
*Jesús A. Velásquez Rodríguez, Manuel Martínez-Sellés, María Jesús Valero Masa, Felipe Díez del Hoyo, Carolina Devesa Cordero, Iago Sousa Casanovas, Miriam Juárez Fernández y Francisco Fernández Avilés del Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La edad avanzada se asocia con un manejo menos agresivo del infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST). Los pacientes ancianos están infrarrepresentados en las guías, por lo que los criterios para abordaje y el pronóstico siguen siendo menos consistentes en esta población.

**Métodos:** Se incluyeron a 1.111 pacientes consecutivos con diagnóstico de IAMCEST que recibieron tratamiento de reperfusión urgente (1.032 pacientes angioplastia primaria [92,9%] y 79 [7,1%] fibrinólisis sin angioplastia de rescate). La edad media fue de  $64,1 \pm 4,0$  años, el 23,2% eran mujeres.

**Resultados:** En los pacientes de los cuartiles de edad superiores había mayor proporción de mujeres, fueron más frecuentes los factores de riesgo (excepto el tabaco) y la enfermedad multivascular, al alta hospitalaria la revascularización fue menos completa, y hubo mayor incidencia de complicaciones y mortalidad. El tiempo de evolución del dolor al momento de la reperfusión fue superior en los pacientes de mayor edad ( $4,2 \pm 4,1$  horas en el primer cuartil de edad hasta  $5,0 \pm 4,0$  horas en el último [ $p = 0,006$ ]). Los pacientes de edad avanzada tenían menos probabilidad de ser tratados con fibrinólisis. La edad fue predictor independiente de la mortalidad hospitalaria (Odds Ratio [OR] 1,04, intervalo de confianza [IC] 95%: 1,00 a 1,07, Hazard Ratio [HR] 1,06, IC95%: 1,4 a 1,8) y también fueron identificados la hemoglobina, clase Killip, enfermedad renal crónica, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), derrame pericárdico significativo y arritmias ventriculares.



*Supervivencia acumulada según los cuartiles de edad.*

Características clínicas según la edad					
	Cuartiles de edad (años)				
	30-52 (n = 278)	53-62 (n = 278)	63-76 (n = 280)	> 76 (n = 275)	p
Sexo femenino	41 (14,7%)	46 (16,6%)	60 (21,4%)	111 (40,4%)	< 0,001
Hipertensión arterial	87 (31,3%)	127 (45,7%)	180 (64,3%)	207 (75,3%)	< 0,001
Diabetes mellitus	29 (10,4%)	49 (17,6%)	86 (30,7%)	74 (26,9%)	< 0,001
Dislipemia	99 (35,6%)	136 (48,9%)	148 (58,8%)	130 (47,2%)	< 0,001
Fumador	194 (69,7%)	174 (62,5%)	90 (32,1%)	36 (13,1%)	< 0,001
Clase de Killip II-IV	36 (12,9%)	35 (12,6%)	67 (23,9%)	92 (33,5%)	< 0,001
FEVI (%)	47,4 ± 11,6	47,5 ± 11,4	45,1 ± 12,8	44,0 ± 12,4	0,001
Fibrinólisis	42 (15,1%)	37 (13,3%)	27 (9,6%)	14 (5,1%)	0,001
Acceso radial	223 (80,5%)	214 (75,5%)	203 (72,5%)	166 (61,3%)	< 0,001
Betabloqueante al alta	241 (87,9%)	232 (85,9%)	218 (82,5%)	204 (83,9%)	0,32
IECA al alta	239 (87,2%)	238 (88,1%)	223 (84,5%)	195 (80,2%)	0,06
Sangrado mayor	5 (1,8%)	8 (2,9%)	17 (6,1%)	15 (5,5%)	0,029
Bloqueo auriculoventricular	12 (4,3%)	22 (7,9%)	16 (5,7%)	45 (16,36%)	< 0,001
Fibrilación ventricular	24 (8,6%)	32 (11,5%)	16 (5,7%)	18 (6,5%)	0,05
Insuficiencia cardiaca/ <i>Shock</i>	21 (7,5%)	25 (9,0%)	54 (19,4%)	75 (27,4%)	< 0,001
Muerte hospitalaria	4 (1,4%)	6 (2,1%)	16 (5,7%)	32 (11,6%)	< 0,001

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.
---

**Conclusiones:** La edad es un factor determinante en el manejo y pronóstico del IAMCEST, si bien el pronóstico de los pacientes está también afectado por otras variables, algunas tradicionalmente asociadas a la edad (enfermedad renal crónica, hemoglobina).